E 2159
REFERALVA

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

III 2.

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

R

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil: prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct: farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacție: farm. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FIRȘI-ROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. A. LABUD (Deva), prof. AL. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂȘOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN.

1

Ianuarie 1966

ORSZÁGOS MŰSZAKI DOKUMENTÁCIÓS KÖNYVTÁR ÉS INDOK 1883

ÎN ATENŢIA AUTORILOR

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la maşină la două rînduri, cu viza şi prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa : Uniunea Societăţilor de Ştiinţe Medicale, pentru Redacţia revistelor, str. Progresului, nr. 8, Raionul 16 Februarie, Bucureşti.

2. Se va menţiona data comunicării lucrării în şedinţa Secţiei de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor şi adresa lor exactă, pentru corespondenţă şi retribuţie.

3. După titlul articolului autorii vor indica : numele exact şi prenumele în întregime, titlurile universitare sau de reţea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum şi numele conducătorului instituţiei.

4. Articolele nu vor depăşi :
a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note ;
b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici şi inovaţii ;
c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice ;
d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experienţă ;
e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale ;
f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoţite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile : rusă, franceză, engleză şi germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu :
— ipoteza de lucru şi obiectivele lucrării ;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare ;
— rezultatele obţinute ;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoţit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol şi va fi redactată în modul următor : — pentru cărţi (tratate, manuale) se va trece :
— numele autorului ;
— iniţiala prenumelui ;
— titlul cărţii, în limba originală, fără prescurtări ;
— editura ;
— localitatea ;
— anul publicării.

Exemplu : Balş, M. G. — Antibiotice, Editura medicală, Bucureşti, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece :
a) numele autorilor ;
b) iniţialele prenumelui ;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări ;
d) titlul revistei în prescurtare internaţională ;
e) anul apariţiei ;
f) numărul volumului (subliniat) ;
g) numerele primelor şi ultimelor pagini separate printr-o liniuţă.

Exemplu : Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris, 1964 ; *3* ; 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacţia va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, Bucureşti

EDITURA MEDICALĂ

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

F A R M A C I A

REVISTA A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

VOLUMUL XIV Nr. 1 IANUARIE 1966

Metoda de dozare colorimetrică a cloramfenicolului

C. BALOESCU, SILVIA CREANGĂ, M. TUDOR

Cloramfenicolul, antibiotic produs de unele microorganisme din genul *Streptomyces*, izolat în 1947 (1, 2), apoi sintetizat în 1949 (3), și-a găsit aplicații în terapeutică, datorită, pe de o parte, spectrului său larg de activitate antimicrobiană (4, 5, 6), cît și acțiunii sale selective asupra unor agenți patogeni rezistenți la alte antibiotice. Se folosește în combaterea febrei tifoide, a rickettsiozelor, brucelozei, în infecții ale căilor urinare etc.

Dată fiind întrebuințarea sa curentă în terapeutică, a apărut necesitatea stabilirii de metode de determinare cantitativă, cît mai exacte și expeditive, care să se poată aplica, atît la produsul ca atare, cît și din diferite forme medicamentoase sau din lichide biologice.

Literatura de specialitate citează o serie de metode chimice, fizico-chimice și microbiologice.

Metodele chimice găsite în literatura de specialitate se împart în : metode acido-bazice, metode care au la bază un fenomen de precipitare (argentometria), metode redoxometrice și nitritometrice.

Deși cloramfenicolul nu conține în molecula sa o funcție acidă liberă, care să permită dozarea directă a produsului printr-o reacție de protoliză, totuși, datorită grupărilor specifice alcoolice libere, el oferă posibilitatea de a fi dozat acido-bazic în mediu anhidru. Cele mai curente metode acido-bazice folosesc, fie caracterul acid al produșilor obținuți prin hidroliză la nivelul grupării amidice, fie caracterul radicalului cu care se esterifică funcțiile alcoolice, fie o metodă indirectă, aplicată după blocarea funcțiilor alcoolice.

Astfel G. Franchi și C. Pellerano (7) au stabilit o metodă indirectă de dozare a cloramfenicolul, care constă în următoarele : se esterifică cloramfenicolul cu anhidrida propionică, luată în exces [esterificarea, după Pesez (8), are loc în prezența acidului p-toluen-sulfonic cu rol de catalizator și la temperatura camerei] ; excesul de anhidridă propionică reacționează cu un exces de anilină în soluție benzenică, după care excesul de anilină se titrează cu o soluție $HClO_4$ 0,1 n în acid acetic,

folosind ca indicator o soluţie de cristal violet, saturată cu alizarină în acid acetic.

A. Zampieri (9), după principiul propus de Franchi şi Pellerano, a determinat cloramfenicolul într-o serie de forme farmaceutice.

B. Salvesen (10) a stabilit o metodă de dozare a cloramfenicolului în mediu neapos, care constă în următoarele: se hidrolizează cloramfenicolul cu o soluţie HCl 25%, cînd are loc desfacerea legăturii amidice, rezultînd D (—) treo-2 amino-1, p-nitrofenil-1,3-propandiol, care se dozează cu o soluţie de $HClO_4$ în acid acetic anhidru, în prezenţa acetatului de mercur şi folosind ca indicator cristal-violet.

Alte metode volumetrice au la bază determinarea argentometrică a clorului din moleculă, după prealabilă ionizare prin mineralizare alcalină (11, 12, 13, 14) sau prin hidroliză alcalină (15). L. Duchleiter şi K. Ilver (16) au aplicat metoda argentometrică la determinarea clorului din molecula cloramfenicolului, folosind ca indicator diclor-R-floresceină sau roşu de N-metil-difenil-amina.

W. Awe şi H. Stohlmann (17) au stabilit o metodă redoxometrică, respectiv o metodă bromatometrică de dozare a cloramfenicolului. Aceiaşi cercetători au stabilit şi o metodă titanometrică de dozare, tratînd substanţa în mediu de HCl cu o soluţie de $TiCl_3$ 0,1 n luată în exces şi tratarea excesului de $TiCl_3$ cu o soluţie de sare Mohr.

A. Walseth, A. Wickstrom (18) au stabilit o metodă redoxometrică prin diferenţă, care constă în oxidarea cu periodat a D (—) — treo-2-amino-1-p-nitrofenil-1,3-propandiol, obţinut prin hidroliza cloramfenicolului.

Un alt grup de metode folosesc reacţia de diazotare, întrebuinţînd, fie indicator extern (hîrtia de iodură amidonată) (19), fie un indicator intern, oranj IV (tropeolin 00) (20). Această din urmă metodă — a cercetătorilor romîni R. Vasiliev şi colab. — prezintă o serie de avantaje faţă de precedenta.

Literatura de specialitate citează numeroase alte metode de dozare a cloramfenicolului. De menţionat lucrarea cercetătorilor japonezi Masatoshi Nagawa şi Hideyo Schinda (21), care au instituit o metodă nitrometrică de dozare.

Dintre metodele fizico-chimice folosite la dozarea cloramfenicolului cităm: metode spectrofotometrice (colorimetrice şi fotocolorimetrice) în vizibil şi ultraviolet, cît şi metode electrometrice, ca potenţiometria, polarografia etc.

Primele se bazează pe proprietatea pe care o are cloramfenicolul de a forma produşi diferit coloraţi în urma unui proces chimic, produşi care prezintă o absorbţie specifică la o anumită lungime de undă. De asemenea, se folosesc şi metode de absorbţie ale produsului ca atare în ultraviolet (metodele spectrofotometrice).

Metodele fizico-chimice citate în literatura de specialitate folosesc, fie coloraţiile care se produc la tratarea cloramfenicolului cu o bază puternică (NaOH 40%) (22), T.E.A.-OH în D.M.F. şi acetonă (23) sau T.M.A.-OH (24), fie coloraţiile ce se obţin prin diazotarea aminei rezultată prin reducerea grupei nitroaromatice, cu diferiţi agenţi reducători, ca de exemplu: $TiCl_2$ (25), $SnCl_2$ (26), Zn în mediul HCl (27), cel mai bun agent de reducere fiind $Na_2S_2O_4$ (28). Ca agenţi de cuplare se folosesc: reactivul Bratton-Marschall, α naftol (29, 30), reactivul

Tsuda (31, 32) etc., după care produsul final este supus determinării colorimetrice.

Cercetătorii japonezi T. Aihara, H. Machida, Y. Yoneda (33) folosesc, la determinarea colorimetrică a cloramfenicolului, clorhidratul de hidroxilamină și $FeCl_3$ în mediu de acid clorhidric.

Cercetătorul A. M. Aliev (34) stabilește condițiile unei noi metode fotocolorimetrice, folosind ca agent de cuplare N-fenil-naftil-amina, culoarea obținută fiind stabilă mai mult timp decît a altor azoderivați.

Metoda colorimetrică își găsește o vastă întrebuințare la dozarea cloramfenicolului din diferite forme farmaceutice (35, 36).

O aplicație frecventă la dozarea cloramfenicolului ca atare, cît și la determinarea acestuia din diferite forme farmaceutice, o constituie metoda spectrofotometrică în ultraviolet. Această metodă se bazează pe determinarea absorbției luminii în ultraviolet, specifică la 272 mμ în soluție de acetat de etil și cloroform (37). În soluție apoasă prezintă o bandă de absorbție largă cu maximum la 278 m μ.

Metoda spectrofotometrică este frecvent întrebuințată ca metodă de control pentru substanța pură (39, 40, 41), precum și la diferite forme farmaceutice (42, 43).

R. C. Shah (44) descrie o metodă rapidă pentru determinarea spectrofotometrică a cloramfenicolului din amestecuri binare (alături de clorhidratul de tetraclorciclină), fără o prealabilă separare.

Alte lucrări folosesc, de asemenea, metoda spectrofotometrică la determinarea acestui antibiotic în diverse amestecuri (45, 46, 47, 48).

Asociind spectrofotometria cu o separare prealabilă cromatografică (49), se obțin rezultate foarte interesante la determinarea acestui produs.

Într-o lucrare recentă, R. Rousselet și R. Paris (50) menționează că folosirea cromatografiei pe hîrtie permite o caracterizare completă, chiar în cele mai diverse medii, nu numai a cloramfenicolului, ci și a produșilor de alterare, separarea cromatografică constituind o operație preliminară pentru toate analizele.

B. Hess (51) determină cloramfenicolul prin electroreducerea grupării nitroaromatice cu electrod de mercur picător.

Farmacopeea cehă (52) prevede dozarea polarografică a produsului inactiv, rezultat prin scindarea hidrolitică a restului dicloracetamidic (1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propandiol), precum și a cloramfenicolului pur.

E. Trandafirescu (53), studiind dozarea polarografică a cloramfenicolului, caută, pe baza teoriei lui Voitkevici, să dea o explicație fenomenelor de electroliză, care au loc la electrodul de mercur.

E. Knobloch, E. Svatek (54) și M. Lauza (55), în lucrările publicate, descriu condițiile în care se obțin curbe polarografice clare la reducerea cloramfenicolului, precum și ale unor produși de descompunere ai acestuia și, totodată, precizează efectele negative ale unor substanțe ce însoțesc acest produs.

C. Russu și colab. (56), folosind principiul polarografiei, dozează cloramfenicolul din diferite preparate industriale sau magistrale, prin electroreducerea grupei NO_2 din moleculă, în mediu de alcool absolut.

A. Brunzell (57) indică o metodă de dozare a cloramfenicolului din preparatele farmaceutice printr-o simplă tehnică de extracție în contracurent.

La baza metodelor biologice se află acțiunea antibioticului asupra diferitelor bacterii (*Sarcina lutea, Shigella sonnei, Bacilus subtilis, Escherichia coli, Salmonela typhi* etc.) (58).

Metodele microbiologice, anevoioase și puțin precise, nu pot fi folosite în prezența altor antibiotice, dar ele permit determinarea cloramfenicolului în prezența produșilor de degradare inactivi din punct de vedere biologic.

★

După cum s-a arătat, metodele colorimetrice și spectrofotometrice sînt folosite curent la dozarea cloramfenicolului ca atare, cît și din diferite preparate farmaceutice.

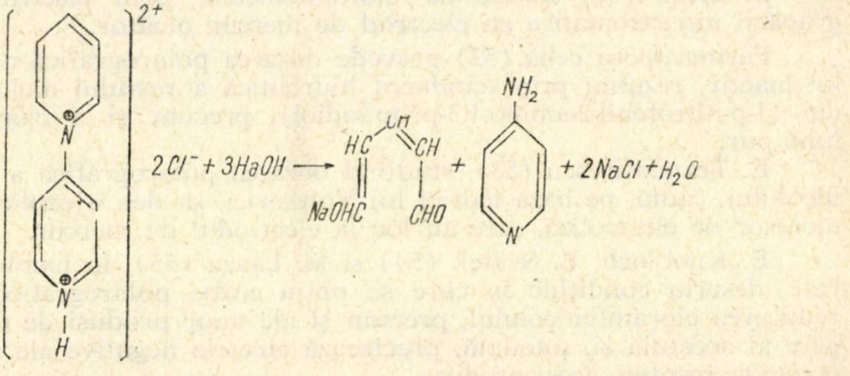
Folosind principiul stabilit și aplicat de prof. Ionescu Matiu și colab. (59) la dozarea substanțelor cu funcție amină primară liberă, care reacționează cu aldehida glutaconică, formînd combinații greu solubile și colorate, am reușit să punem la punct o nouă metodă colorimetrică pentru determinarea cloramfenicolului.

Aldehida glutaconică folosită se obține prin descompunerea clorhidratului clorurii de N-piridil-piridiniu, întîi prin alcalinizare și ulterior prin acidulare.

Reactivul se prepară după tehnica indicată de Feigl și colab. (60), tehnică descrisă pe larg într-o lucrare anterioară (61). Reactivul se prezintă sub formă de pulbere cristalină, de culoare gălbuie, solubilă în apă. Se folosește sub formă de soluție apoasă 1%.

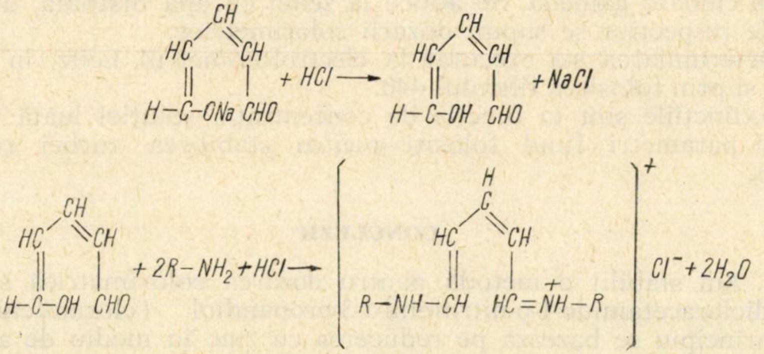
PRINCIPIUL METODEI

Se bazează pe reducerea cu zinc în mediu de acid clorhidric a grupării nitroaromatice din molecula cloramfenicolului pînă la amină aromatică primară, care, ulterior reacționează cu clorhidratul clorurii de N-piridil-piridiniu.



Reactivul se descompune în mediul alcalin cu desfacerea ciclului piridinic superior, rezultînd astfel, aldehida glutaconică (forma enolică, sarea de sodiu).

Prin acidulare se eliberează aldehida glutaconică, care reacţionează cu amina respectivă, rezultînd o aldimină de culoare galbenă-portocalie, de tipul bazelor Schiff.



TEHNICA METODEI

Se cîntăreşte, la balanţa analitică, o probă de aproximativ 0,2 g cloramfenicol, se aduce într-un pahar Berzelius şi se dizolvă la cald în 10 ml HCl. După dizolvare, se adaugă, în mici porţiuni, 1 g pulbere de zinc sau granule şi se încălzeşte la fierbere, agitînd din cînd în cînd

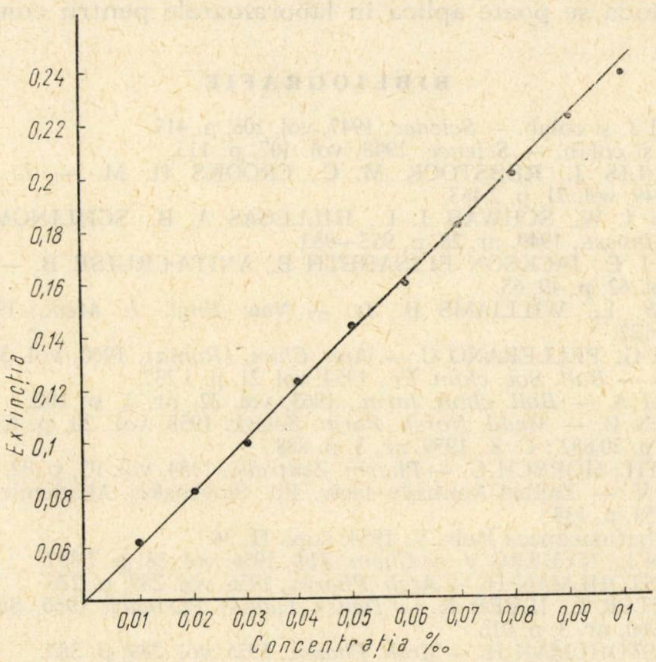


Fig. 1

pînă la completa dizolvare a zincului. Se răceşte amestecul, se aduce cantitativ într-un balon cotat de 100 ml. Din soluţia respectivă s-au preparat concentraţii variind între 0,01 şi 0,1‰.

Într-un balon cotat de 25 ml se măsoară 1 ml de soluţie amină, 1 ml de soluţie apoasă de reactiv, 2 ml de soluţie 2n NaOH şi 3 ml de soluţie 2n HCl. Se obţine o aldimină sub forma unei combinaţii solubile, de culoare galbenă. Se aduce la semn cu apă distilată, după care soluţiile respective se supun dozării colorimetrice.

Determniarea s-a executat la electrofotometrul Leitz, în cuve de 0,5 cm şi prin folosirea filtrului 440.

Extincţiile sînt în funcţie de concentraţia soluţiei luată în lucru, cei doi parametri fiind folosiţi pentru stabilirea curbei respective (fig. 1).

CONCLUZII

1. Am stabilit o metodă pentru dozarea colorimetrică a D (—) treo-2-dicloracetamido-1-p-nitrofenil-1-3-propandiol (cloramfenicol), al cărei principiu se bazează pe reducerea cu zinc în mediu de acid clorhidric a grupării nitroaromatice din molecula cloramfenicolului pînă la amină primară, care ulterior reacţionează cu clorhidratul clorurii de N-piridil-piridiniu, ducînd, printr-o serie de transformări, la apariţia unei aldimine de culoare galbenă.

2. Metoda este simplă, rapidă, prezentînd avantaje faţă de alte metode colorimetrice, prin faptul că prepararea reactivului clorhidratul clorurii de N-piridil-piridiniu nu ridică nici un fel de dificultate.

3. Metoda se poate aplica în laboratoarele pentru controlul medicamentelor.

BIBLIOGRAFIE

1. EHRLICH J. şi colab. — *Science,* 1947, vol. 106, p. 417.
2. CARTER şi colab. — *Science,* 1948, vol. 107, p. 113.
3. CONTROULIS J., REBSTOCK M. C., CROOKS H. M. — *J. Amer. Chem. Soc.,* 1949, vol. 71, p. 2 463.
4. Mc LEAN I. W., SCHWAB J. L., HILLEGAS A. B., SCHLINGMAN A. S. — *J. clin. Invest.,* 1949, nr. 28, p. 953—963.
5. SMADEL J. E., JACKSON ELISABETH B., ANITA-CRUISE B. — *J. Immunol.,* 1949, vol. 62, p. 49, 65.
6. HEWIT W. L., WILLIAMS B. Jr. — *New Engl. J. Med.,* 1950, vol. 242, p. 119—127.
7. FRANCHI G., PELLERANO C. — *Ann. Chim. (Roma),* 1960, vol. 50, p. 134—139.
8. PESEZ M. — *Bull. Soc. chim. Fr.,* 1954, vol. 21, p. 1 237.
9. ZAMPIERI A. — *Boll. chim. farm.,* 1963, vol. 32, nr. 1, p. 102.
10. SALVESEN B. — *Medd. Norsk. Farm. Selesk,* 1958, vol. 20, p. 65 ; *C. A.,* 1958, vol. 52, p. 20 882 ; *C. Z.,* 1959, nr. 3, p. 888.
11. BOEHM TH., HORSCH G. — *Pharm. Zentralh.,* 1954, vol. 93, p. 92.
12. PARRAK V. — Zaklad kontroly leciv, Ed. Slovenskej Akademie vied, Bratislava, 1954, p. 138.
13. * * * — Pharmacopeea Helv. V, 1954, supl. II, 34.
14. GRINMAN L., NYBERG V. — *Chem. Zbl.,* 1956, vol. 28, p. 7 887.
15. AWE W., STOHLMAN H. — *Arch. Pharm.,* 1956, vol. 289, p. 276.
16. DUCHLEITER L., ILVER K. — *Dansk Tidsskr Farmaci,* 1956, Supl. II, p. 69 ; *C. Z.,* 1960, nr. 3, p. 916.
17. AWE W., STOHLMAN H. — *Arch. Pharm.,* 1956, vol. 289, p. 387.
18. WALSETH A., WICKSTROM A. — *Medd. Norsk. Farm. Selsk,* 1955, vol. 17, nr. 11, p. 345 ; *Dtsch. Pharm. Ztg.,* 1956, p. 588.
19. HUNG W. — *Acta Pharm. Sinica,* 1956, nr. 4, p. 3.
20. VASILIEV R. şi colab. — Conferinţa naţională de farmacie, 1958, p. 155.
21. NAGAWA M., SCHINDO H. — *J. Pharm. Soc. Japan,* 1956, vol. 76, nr. 17, p. 99 ; *A. A.,* 1957, p. 665.

22. DÖLL W. — *Arzneimittel-Forsch*, 1955, nr. 5, p. 97 ; *C. A.*, 1955, vol. 49, p. 8 565.
23. FREEMAN F. M. — *Analyst*, 1956, vol. 81, p. 299 ; *C. Z.*, 1957, vol. 30, p. 8 312.
24. BIANCHI G., LORNUTO E. — *Farmaco, Ed. pret.*, 1958, vol. 10, p. 538.
25. GLASKO J. A., DILL W. A., WOLF M. L. — *J. clin. Invest.*, 1949, vol. 28, p. 1 051.
26. BESSMANN S. P., STEVENS S. — *J. Lab. clin. Med.*, 1950, vol. 35, p. 129.
27. HIRANO ODO — *J. Pharm. Soc. Japan*, 1951, vol. 71, p. 51.
28. LEVINE J., FISCHBACH H. — *Antibiot. and Chemoter.*, 1951, nr. 1, p. 59.
29. PEPPE A. T. — *Bull. chim. farm.*, 1949, vol. 88, p. 411 ; *C. Z.*, 1950, p. 3 066.
30. ZIE C. T. L. — *Acta Pharm. Klin.*, 1955, vol. 3, nr. 3, p. 205.
31. NEGORO H. — *J. Pharm. Soc. Japan*, 1950, vol. 70, p. 669 ; *C. Z.*, 1951, p. 4 403.
32. MAKOTO A. — *J. Pharm. Soc. Japan*, 1951, vol. 51 ; *C. Z.*, 1951, p. 5 075.
33. AIHARA T., MACHIDA H., YONEDA Y. — *J. Pharm. Soc. Japan*, 1957, vol. 77, p. 1 318 ; *A. A.*, 1958, nr. 5, p. 3 121.
34. ALIEV A. M. — *Apt. Delo*, 1959, nr. 6.
35. WULLEN H. — *J. Pharm. Belg.*, 1957, vol. 12, nr. 39, p. 134 ; *C. Z.*, 1959, vol. 44, p. 14 191.
36. MAVHEK G., LORENZ F. — *Sci. Pharm.*, 1958, vol. 26, nr. 1, p. 52 ; *C. Z.*, 1959, vol. 47, p 15 130.
37. HIGUCHI T., MARCUS A. D., BIAS C. D. — *J. Amer. pharm. Ass. Sci. Ed.*, 1954, vol. 43, p. 135.
38. REBSTOCK M. C., CROOKS H. M., CONTROULIS J., BARTZ Q. R. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1949, vol. 71, p. 2 458.
39. * * * — Farmacopeea internaţională, 1955, vol. 2, nr. 34.
40. * * * — Farmacopeea U.S.A., ed. XV-a, 1955, p. 140.
41. * * * — Farmacopeea Britanică, 1955, p. 138.
42. BIANCHI G., LORNUTO E. — *Farmaco*, 1952, vol. 13, p. 74 ; *Farmaco*, 1958, nr. 13, p. 195.
43. HALLOT D. — *Ann. pharm. franç.*, 1961, vol. 78 ; *Prod. pharm.*, 1961, vol. 16, nr. 6, p. 277.
44. SHAH R. C. — *J. Pharm Sci.*, 1963, nr. 2.
45. LORENZ F., MACHEK G. — *Sci. Pharm.*, 1961, vol. 29, nr. 1 p. 12.
46. ROCCHI B., VITTORELLI F. — *Boll. Chim. farm.*, 1957, vol. 96, p. 283.
47. DOSKOCILOVA-VONDRACEK — *Antibiotiki*, 1961, vol. 6, nr. 8, p. 738 ; *A. A.*, 1962, p. 1 657.
48. YONEDA YUKI — *Ann. Rep. Takamine Lab.*, 1957, nr. 9, p. 87 ; *C. Z.*, 1959, nr. 10, p. 3 231.
49. TAKERU HIGUGHI, BROCHMAN EINAR — *Pharm. Analysis*, 1961, p. 574.
50. ROUSSELET R., PARIS R. — *Prod. pharm.*, 1964, nr. 6.
51. HESS G. — *Anal. Chem.*, 1950, nr. 22, p. 649.
52. * * * — *Farmacopeea Cehă (Praha)*, ed. a II-a, 1954, p. 178.
53. TRANDAFIRESCU E. — *Farmacia (Buc.)*, 1954, nr. 4, p. 31.
54. KNOBLOCH E., SVATEK E. — *Coll. Czech. Chem. V. Commun*, 1955, vol. 20, nr. 5, p. 1 113.
55. LAUZA M. — Farmaco, 1962, vol. 17, nr. 2, p. 72.
56. RUSSU C. şi colab. — Conferinţa naţională de farmacie, 1958, p. 221—231 ; idem 1963.
57. BRUNZELL A. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1956, nr. 8, p. 329.
58. CROVE J. — Assay metods of Antib. Medical, 1955, p. 66.
59. IONESCU-MATIU AL., MAIOROVICI CR., TEODORESCU N. — *Bul. Soc. Şt. Farm.*, 1943—1947, nr. 53—57, p. 58.
60. FEIGL F., ANGER V., ZAPPERIT R. — *Mikrochemie*, 1934, nr. 16, p. 67.
61. CIOGOLEA GH. şi colab. — Conferinţa naţională de farmacie, 1963.

Articol intrat în redacţie la 11.IX.1965.

Indicele de clasificare: 615.779.93:545.81

CĂRȚI NOI INTRATE LA C. D. M.

Recent advances in the pharmacology of toxins. Edited by H. W. Raudonat. Praha, Czechoslovak medical press, 1965, XII+240 p. (Proceedings of the second international pharmacological meeting. Vol. 9).

Cota CDM 17695

SEVCIK, M. — Praktická toxicologie, 2 vydáni (Toxicologie practică). Praha, S.Z.N., 1965, 313 p.

Cota CDM 17666

Pharmacology of conditioning, learning and retention. Edited by M. Ya. Mikhel son and V. G. Longo. Praha, Czechoslovak medical press, 1965, XI+365 p. (Proceedings of the second international pharmacological meeting. Vol. 1).

Cota CDM 17688

Evaluation of new drugs in man. Edited by E. Zaimis, XI + 214 p. (Proceedings of the second international pharmacological meeting. Vol. 8). Praha, Czechoslovak medical press, 1965.

Cota CDM 17694

Drugs and enzymes. Edited by B. B. Brodie and J. R. Gillette Praha, Czechoslovak medical press, 1965. XII + 504 p. (Proceedings of the second international pharmacological meeting. Vol. 4).

Cota CDM 17691

Aerosols. Physical chemistry and applications. Proceedings of the First National Conference on Aerosols held at Liblice near Prague, October 8—13, 1962. Prague P.H.C.A.S., 1965, 943 p.

Cota CDM 17687

Pharmacology of oriental plants. Edited by K. K. Chen and B. Mukerji. Praha, Czechoslovak medical press, 1965, XII + 106 p. (Preceedings of the second international pharmacological meeting. Vol 7).

Cota CDM 17693

Pharmacology of cholinergic and adrenergic transmission. Edited by G. B. Koelle, W. W. Douglas and A. Carlson. Praha, Czechoslovak medical press, 1965, XI + 346 p. (Proceedings of the Second international pharmacological meeting. Vol. 3).

Cota CDM 17690

Drugs and respiration. Edited by Domingo M. Aviado and Frantisek Palecek. Praha, Czechoslovak medical press, 1964, X + 241 p. (Proceedings of the Second International pharmacological meeting. Vol. 11).

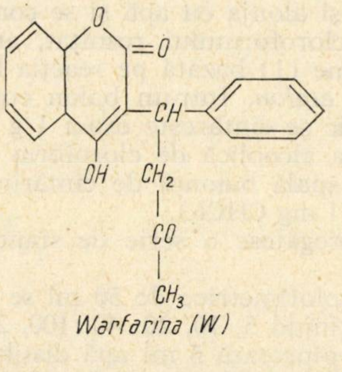
Cota CDM 17696

FARMACIA,
vol. XIV, nr. 1, anul 1966

Încercări privind ameliorarea izolării unor substanțe din soluțiile extractive (eter acid). III. Cercetarea chimică-toxicologică a Warfarinei

G. BORŞ, N. IOANID
Lucrare efectuată la Institutul medico-judiciar, Bucureşti

Proprietăţile anticoagulante ale 3 (α-fenil-β-acetil-etil-4-hidroxicumarinei), cunoscută sub diverse denumiri comerciale (Ackosin ; Coumadine ; Marevan ; Protromadin ; Tomarin ; Warfarin etc.) au fost descrise de Overmann şi colab. (1944) şi ele i-au sugerat lui O'Connor (1944) ideea de a folosi aceşti compuşi ca rodenticide.



Warfarina (W)

Warfarina este o pulbere cristalină, incoloră sau slab-gălbuie, fără miros şi fără gust, fuzionează la 161°, nu este solubilă în apă, benzen, ciclohexan sau eter de petrol, este însă uşor solubilă în alcool etilic, alcool propilic, acetonă şi în dioxan.

Oxidrilul alcoolic şi funcţia cetonă îi asigură proprietatea de a forma săruri cu metalele, esteri, oxime etc.

Sarea de sodiu este amorfă, stabilă, solubilă în apă şi insolubilă în solvenţi organici.

Pe baza reacției „haloforme", indicată de Lieben (5), Hunold și colab. (2), după clorurare cu hipoclorit, folosesc această reacție pentru identificarea cloroformului rezultat.

Pentru determinarea Warfarinei, Le Claire (4) tratează soluția eterică cu pirofosfat de sodiu și măsoară optic.

Mitchell (6) și Stansky (7) determină cromatografic, folosind ca sistem de migrare un amestec de dioxan-octan.

Jancik și colab. (3) dozează în mediu neapos folosind piridina anhidră și titrează cu soluție 0,1 N potasă alcoolică în prezența de 3-4-dihidroxi-4-nitroazobenzol ca indicator.

Reacția de obținere a cloroformului poate fi reprezentată astfel :

$$CH_3 - CO - R \longrightarrow CX_3 - CO - R \longrightarrow CHX_3 + R - COOH.$$

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Pentru identificarea și dozarea Warfarinei, am folosit reacția de mai sus, deducînd cantitatea de Warfarină din cantitatea de cloroform rezultată după hidroliză.

Pentru aceasta se dizolvă, prin ușoară încălzire pe baia de apă, 2,5816 g Warfarină pură, în soluție 10% hidroxid de sodiu și se completează în balon cotat de 100 ml (1 ml = 25,816 mg W, respectiv 10 mg cloroform).

Într-un balon de 50 ml cu fund rotund se pipetează părți alicote din soluția de Warfarină, cuprinse între 0,1 și 3 ml, respectiv 2,581 pînă la 77,448 mg W.

Se adaugă 15 ml soluție 10% hidroxid de sodiu, 10 ml soluție hipoclorit de calciu (F. R. VII), se adaptează un refrigerent cu răcire cu apă, se menține balonul 5 minute pe baia de apă la 70°, după care se distilează prinzînd 18—20 ml distilat într-un balon cotat de 25 ml. Se spală refrigerentul și alonja cu apă și se completează la semn.

Pentru dozarea cloroformului rezultat, am aplicat tehnica indicată de Gettler și Blume (1) bazată pe reacția Fujiwara.

Pregătirea scării etalon. Într-un balon cotat de 25 ml conținînd circa 10 ml alcool etilic se cîntărește exact 1 g cloroform (= 0,67 ml). Se transvazează soluția alcoolică de cloroform cantitativ într-un balon cotat de 1 000 ml, se spală balonul de cîntărire cu apă și se completează la semn (1 ml = 1 mg $CHCl_3$).

Prin diluție se pregătesc o serie de standarde conținînd între 5 și 500 µg $CHCl_3$/ml.

În șapte tuburi colorimetrice de 50 ml se pipetează cîte 5 ml din soluțiile standard conținînd 5, 10, 20, 40, 100, 200 și 500 µg $CHCl_3$/ml. Într-un tub similar se pipetează 5 ml apă distilată.

În fiecare din cele opt tuburi se adaugă cîte 5 ml piridină chimic pură, proaspăt distilată și 10 ml soluție 20% hidroxid de sodiu. Se amestecă lichidele, se mențin eprubetele exact timp de 1 minut pe baia de apă la fierbere, se răcesc sub curent de apă, se completează fiecare tub cu apă la 50 ml și se amestecă bine.

Extincția se măsoară la fotocolorimetru (cuve de 10 ml filtru verde). Scara de etalonare respectă legea Lambert-Beer pentru valori cuprinse între 5 și 500 µg $CHCl_3$/ml. În tabelul I sînt trecute rezultatele obținute.

Tabelul I

Nr.	Ml W% soluţie 2,5816 g luată în lucru	Calculat în mg W	Calculat în mg $CHCl_3$	Mg $CHCl_3$ găsit	Recuperat (%)
1	0,1	2,581 6	1	0,944	94,4
2	0,3	7,744 8	3	2,87	95,9
3	0,5	12,908	5	4,725	94,5
4	0,8	20,652 8	8	7,57	94,7
5	1,0	25,816	10	9,19	95,2
6	2,0	51,632	20	18,70	93,5
7	3,0	77,448	30	28,20	94,0
					M. = 94,6

Din tabelul I rezultă că aplicînd reacţia haloformă la W am putut recupera circa 94% din cantitatea teoretică de cloroform.

Metoda a fost verificată adăugînd, la probe de organe (50 g ficat) recoltate de la accidentaţi, cantităţi cunoscute de W, după care s-a aplicat metoda clasică de extracţie (Stas-Otto-Ogier).

Reziduurile de la evaporarea eterului „acid" au fost hidrolizate, iar cloroformul rezultat a fost dozat (tabelul II).

Tabelul II

Nr.	Ml soluţie 2,5816 g% adăugat	Calculat în mg W	Calculat în mg $CHCl_3$	Mg $CHCl_3$ găsit	Recuperat (%)
1	0,5	12,908	5	4,495	89,9
2	1,0	25,816	10	9,062	90,6
3	1,5	38,724	15	13,51	90,0
4	1,8	46,498 8	18	16,38	91,0
5	2,0	51,632	20	18,382	91,9
6	3,0	77,448	30	27,12	90,4
					M = 90,6

Pentru a verifica dacă în condiţiile noastre de lucru nu se extrag şi alte substanţe care ar putea interfera reacţia de coloraţie, am aplicat metoda pe reziduuri de la evaporarea eterului „acid" rezultat de la 4 serii de organe cadaverice proaspete şi altele putrefiate, provenind de la indivizi care au decedat din alte cauze decît otrăvirea cu W şi în toate cazurile rezultatele au fost negative.

În ultimul timp am avut de cercetat un caz de otrăvire (sinucidere) cu W; pentru examenul toxicologic au fost recoltate fragmente de rinichi, ficat, stomac şi conţinut stomacal.

Izolarea toxicului s-a făcut după metoda clasică de extracţie (Stas-Otto-Ogier), iar determinarea cantitativă după tehnica indicată. Rezultatele se găsesc trecute în tabelul III.

Tabelul III

Nr.	Organe luate în lucru (în g)		Mg $CHCl_3$ găsit (%)	Exprimat în mg W (%)
1	Rinichi	40	2,785	7,274
2	Ficat	50	5,192	13,487
3	Stomac	50	6,225	16,714
4	Conţinut stomacal	20	18,659	48,170

Menţinînd organele la rece (+ 4—5°) şi repetînd analizele după 21 de zile, am mai regăsit toxicul ; rezultatele sînt redate în tabelul IV.

Tabelul IV

Nr.	Organe luate în lucru (în g)		Mg $CHCl_3$ găsit (%)	Exprimat în mg W (%)
1	Rinichi	40	1,020	2,633
2	Ficat	50	2,163	5,584
3	Stomac	30	2,825	7,293
4	Conţinut stomacal	10	8,674	22,393

În rezumat : prin hidroliza Warfarinei se obţine cloroform, care se poate doza colorimetric prin reacţia Fujiwara.

Reacţia a fost aplicată cu succes pentru cercetarea şi dozarea Warfarinei din diverse materiale biologice, toxicul regăsindu-se în rinichi, ficat, stomac şi conţinut.

Din organele păstrate la + 4° s-au mai izolat, după 21 de zile, cantităţi apreciabile de toxic, ceea ce arată că Warfarina nu este prea influenţată de acţiunea putrefacţiei.

BIBLIOGRAFIE

1. GETTLER A., BLUME H. — Arch. Path., 1931, nr. 11, p. 554 ; citată de Gradwohl N. R. în „Clinical Laboratory Methods and diagnosis" ed. a II-a, Ed. Mosby, St. Louis, 1956, p. 2 273.
2. HUNOLD B., SCHÜHLEIN B. — *Z. Hyg. Zoologie Schädlingsbekämpf*, 1952, vol. 40, p. 129.
3. JANCIK F., KÖRBL J. — *Čs. Farm.*, 1956, nr. 5, p. 408 ; Ref. în *Z. Anal. Chem.*, 1957, *157*, p. 76.
4. LE CLAIRE A. — *J. Ass. offic. Agr. Chem.*, 1953, vol. 36, p. 373.
5. LIEBEN E. — *Ann.*, 1870, nr. 7, p. 218, 377.
6. MITCHELL A. — *J. Ass. offic. Agr. Chem.*, 1957, nr. 40, p. 1 034 ; Ref. în *Z. Anal. Chem.*, 1958, vol. 163, p. 452.
7. STANSKY Z. — *Čs. Farm.*, 1961, nr. 10, p. 81 ; Ref. în *Anal. Abstr.*, 1961, nr. 3 916.

Articol intrat în redacţie la 6.III.1965.

Indicele de clasificare : 615.771.6—099—07

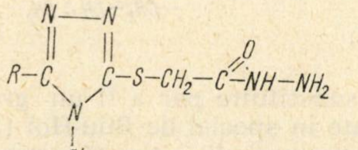
FARMACIA,
vol. XIV, nr. 1, anul 1966

Cercetări în seria 1, 2, 4-triazolilor. II. Condensarea unor hidrazide ale acizilor triazolmercapto-acetici cu izotiocianați

V. ZOTTA, ANA GAŞMET

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie farmaceutică, I.M.F. Bucureşti

Într-o lucrare anterioară (1), urmărind sinteza unor hidrazide ale acizilor triazolmercapto-acetici am condensat unii derivați de 3-mercapto-1, 2, 4-triazol cu esterul etilic al acidului monocloracetic. Carbetoximetil-mercapto-triazolii obținuți de noi prin tratare cu hidrat de hidrazină în condițiile arătate au condus la hidrazidele corespunzătoare cu formula generală :



$R = H, -CH_3$

$R' = -C_6H_5, -C_6H_4-CH_3.o$

Pentru sinteza acestor compuşi noi, care nu au fost găsiți citați în literatura de specialitate, s-au stabilit exact condițiile de lucru şi s-au precizat randamentele. În scopul unui studiu sistematizat al activității pe teste cît mai diferite, substanțele sintetizate de noi au fost cercetate de un colectiv al Institutului pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice, în legătură cu acțiunea lor asupra celulei vegetale (2).

Folosirea celulei vegetale ca test biologic în studiul activității diverselor substanțe este determinată de următoarele considerente :

— Țesutul vegetal şi în special rădăcinile prezintă marele avantaj că au un indice mitotic foarte ridicat în raport cu țesutul animal, şi sînt

foarte puţin dependente de corelaţii hormonale care ar putea interfera rezultatele.

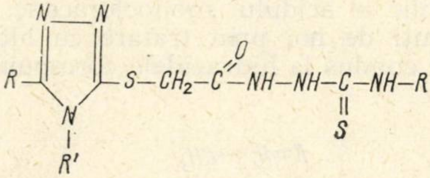
— Meristemele vegetale în general şi cele radiculare în special constituie o colonie omogenă de celule, iar răspunsul lor la acţiunea substanţelor este uniform şi unitar.

— Cercetările actuale au arătat că deosebirile între celula animală şi vegetală constau în prezenţa unei membrane celulozice în plus în celula vegetală, care, la cea animală, lipseşte şi care nu joacă un rol important în procesele de permeabilitate celulară, ele petrecîndu-se la nivelul membranei citoplasmatice pe care o găsim la ambele categorii de celule.

Studiile întreprinse pentru stabilirea acţiunii hidrazidelor menţionate mai sus asupra rădăcinilor de grîu au condus la următoarele concluzii : hidrazida acidului 4-o-tolil-1,2,4-triazol-3-il-mercaptoacetic în concentraţii de 0,1—0,2% încetineşte şi chiar suprimă alungirea rădăcinilor de grîu. Viteza de alungire scade pe măsură ce concentraţia creşte şi devine nulă în jurul concentraţiei de 0,1—0,2%. În diluţii mai mari, produsul stimulează alungirea.

În concentraţiile în care produsul încetineşte sau suprimă alungirea rădăcinilor de grîu, se observă un efect slab cromatoclazic de tipul citostaticelor alchilante şi un intens efect mitodepresiv.

Încurajaţi de rezultatele obţinute şi pentru a lărgi cercetările noastre asupra relaţiilor dintre constituţia chimică şi acţiunea farmacodinamică în grupa derivaţilor triazolici, ne-am propus să preparăm unii derivaţi noi prin condensarea hidrazidelor menţionate mai sus cu diferiţi izotiacianaţi pentru a obţine 1-acil-4-aril sau alkenil-tiosemicarbazide cu formula generală :



$R = H, \; -CH_3$

$R' = -C_6H_5, \; -C_6H_4-CH_3.o$

$R'' = -C_6H_5, \; C_6H_4-CH_3.o$

$-CH_2-CH=CH_2$

Tiosemicarbazidele N_1 şi N_4 substituite par a fi un grup de substanţe interesante şi au fost studiate în special de Büu-Hoï (3) şi colab. Aceştia au arătat că foarte mulţi termeni din această serie, după cum este în general admis şi în cazul altor grupe de substanţe cu acţiune chimioterapică, au posibilitatea de a interveni în unele mecanisme enzimatice în competiţie cu unele enzime, pentru fixarea metalelor şi în special a cuprului (4), jucînd rolul unor coenzime. Ele sînt mai mult sau mai puţin active, în măsura în care structura lor moleculară le permite de a ajunge mai uşor sau mai puţin uşor pînă în interiorul celulelor, unde se găsesc fixate aceste enzime pentru ca acolo să joace rolul lor competitiv.

Deoarece în boala neoplazică în general ca şi în infecţiile virotice, celula normală este transformată într-un complex patologic care orientează metabolismul spre biosinteze anormale, anumite substanţe interferînd unele procese enzimatice pot interveni favorabil.

Pe baza acestor ipoteze de lucru au fost sintetizate o serie de tiosemicarbazone (5) introduse cu succes de Büu-Hoï și colab. în terapia antivirotică.

Aplicînd în seria tiosemicarbazidelor N_1 și N_4 disubstituite schema clasică a lui Ehrlich, Büu-Hoï și colab. (3) arată că se poate considera molecula ca fiind constituită esențial dintr-o grupă *toxoforă*, care este în fond grupa activă, și dintr-o porțiune *haptoforă*, care permite apropierea și fixarea față de constituenții celulari apropiați. Potrivit acestei teorii, gruparea tioureică — NH-CS-NH reprezintă, în această formulă, gruparea *toxoforă*, în timp ce radicalii atașați la cei doi azoți ai grupării tioureice reprezintă porțiunile *haptofore*. Cercetătorii arată că structura porțiunilor haptofore este esențială și de ea depinde foarte mult mărirea activității compușilor.

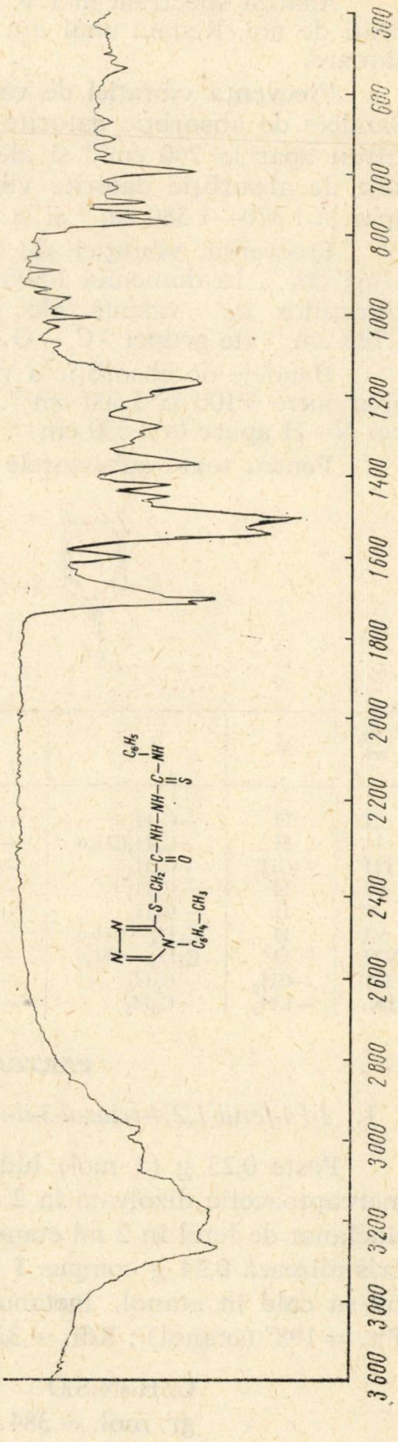
În formula compușilor noștri se distinge foarte net grupa toxoforă, cît și porțiunile haptofore reprezentate prin R^{11} și prin radicalul heterociclic.

Existența a doi atomi de sulf în lanțul lateral și a grupului hidrazinic, precum și faptul că toți compușii noștri au posibilitatea de a forma complecși cu cuprul ne permit să presupunem, atît activitatea antituberculoasă, cît și antivirotică și în special antimitotică, care, însă, vor trebui verificate în amănunt.

Tiosemicarbazidele se prepară relativ ușor și uneori cu randamente bune, făcînd să reacționeze izotiacianații asupra hidrazidelor în soluție etanolică.

În lucrările noastre, am izbutit să preparăm nouă compuși noi care nu au fost încă semnalați în literatura ce am putut consulta.

Toți compușii obținuți sînt substanțe frumos cristalizate și incolore în afară de produsul III, care este colorat în galben.



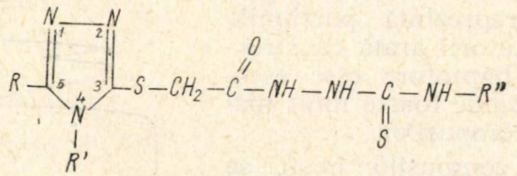
Analiza spectrală în I. R. a confirmat constituţia produşilor sintetizaţi de noi. Redăm unul din spectrele obţinute, celelalte fiind asemănătoare.

Frecvenţa vibraţiei de valenţă a legăturii -C-S- apare la 695 cm^{-1}. Bandele de absorbţie datorite vibraţiilor nucleului aromatic monosubstituit apar la 760 cm^{-1} şi ale celui ortodisubstituit la 740 cm^{-1}. Bandele de absorbţie datorite vibraţiilor de deformaţie ale grupei C-CH_3 apar la 1 370—1 380 cm^{-1} şi la 1 420 cm^{-1}.

Frecvenţa vibraţiei de deformaţie a grupei —CH_2 — apare la 1 465 cm^{-1}. În domeniul 1 505 cm^{-1} apar bandele de absorbţie datorite vibraţiilor de valenţă ale grupei >C = S şi în domeniul 1 705—1 725 cm^{-1} ale grupei >C = O.

Bandele de absorbţie a vibraţiei de valenţă a grupei N—H asociat apar între 3 100 şi 3 500 cm^{-1}. Frecvenţa vibraţiei de deformaţie a grupei N—H apare la 1 550 cm^{-1}.

Pentru toate substanţele sintetizate acţiunea este în studiu.



Nr. crt.	R	R′	R″	P.t.	Rdt.	N%	
						Calculat	Găsit
I	H	$-C_6H_5$	$-C_6H_5$	198	32 %	21,86	21,75
II	H	$-C_6H_4CH_3o$	$-C_6H_5$	180	66,3 %	21,09	20,94
III	$-CH_3$	$-C_6H_5$	$-C_6H_5$	195	59,6 %	21,09	21,15
IV	H	$-C_6H_5$	$-C_6H_4-CH_3o$	152—155	39,9 %	21,09	20,97
V	H	$-C_6H_5$	$-CH_2-CH=CH_2$	183—184	44,6 %	24,12	23,95
VI	H	$C_6H_4-CH_3o$	$C_6H_4CH_3o$	179—184	71,7 %	20,37	20,50
VII	H	$C_6H_4-CH_3o$	$-CH_2-CH=CH_2$	196—200	80,8 %	23,18	23,05
VIII	$-CH_3$	$-C_6H_5$	$-C_6H_4-CH_3o$	174	3,8 %	20,37	20,41
IX	$-CH_3$	$-C_6H_5$	$-CH_2-CH=CH_2$	205	8,2 %	23,18	23,10

PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. *1-(4-fenil-1,2,4-triazol-3-il-mercaptoacetil)-4-fenil-tiosemicarbazida*

Peste 0,25 g (1 mol) hidrazidă a acidului 4-fenil-1, 2, 4-triazol-3-il mercaptoacetic dizolvată în 2 ml etanol se adaugă 0,135 g (1 mol) izotiocianat de fenil în 2 ml etanol şi se încălzeşte timp de 2 ore. La răcire cristalizează 0,24 g compus I foarte solubil la cald în acid acetic, solubil la cald în etanol, metanol, acetonă, greu solubil la cald în apă. P.t. = 198° (etanol) ; Rdt. = 32%.

$C_{17}H_{16}N_6S_2O$ — N% calculat = 21,86 ;
gr. mol. = 384. — găsit = 21,75.

II. *1-(4-o-tolil-1,2,4-triazol-3-il-mercaptoacetil)-4-fenil-tiosemicarbazidă*

Din 1 g (1 mol) hidrazidă a acidului 4-o-tolil-1, 2, 4-triazol-3-il-mercapto-acetic în 20 ml etanol și 0,51 g (1 mol) izotiocianat de fenil în 20 ml etanol, în condițiile de reacție descrise la compusul precedent, s-au obținut 2,00 g compus II foarte solubil la cald în metanol, etanol, greu solubil în apă, insolubil în benzen. P.t. = 180° (metanol); Rdt. = 66,3%.

$C_{18}H_{18}N_6S_2O$ N% calculat = 21,09;
gr. mol. = 398. găsit = 20,94.

III. *1-(5-metil-4-fenil-1, 2, 4,-triazol-3-il-mercaptoacetil) -4-feniltiosemicarbazida*

Din 2 g (1 mol) hidrazidă a acidului 5-metil-4-fenil-1, 2, 4-triazol-3-il-mercaptoacetic, în 30 ml etanol absolut și 1,02 g (1 mol) izotiocianat de fenil în 5 ml etanol, după încălzire timp de o oră, se obține 1,80 g compus III galben cristalin, foarte solubil în acid acetic la cald, insolubil în majoritatea solvenților organici. P.t. = 195° (după spălare cu eter); Rdt. = 59,6%.

$C_{18}H_{18}N_6S_2O$ N% calculat = 21,09%;
gr. mol. = 398. găsit = 21,15%.

IV. *1-(4-fenil-1, 2, 4-triazol-3-il-mercaptoacetil)-4-o-tolil-tiosemicarbazida*

Din 0,5 g (1 mol) hidrazidă a acidului 4-fenil-1, 2, 4-triazol-3-il-mercaptoacetic în 10 ml etanol absolut și 0,25 g (1 mol) izotiocianat de o-tolil în 2 ml etanol, în condițiile descrise pentru compusul III, s-a obținut 0,31 g compus IV, insolubil în apă, foarte solubil în acetonă și dioxan, solubil în acid acetic. P.t. = 152—155° (metanol); Rdt. = = 39,9%.

$C_{18}H_{18}N_6S_2O$ N% calculat = 21,09;
gr. mol. 398. găsit = 20,97.

V. *1-(4-fenil-1, 2, 4-triazol-3-il-mercaptoacetil)-4-alil-tiosemicarbazida*

Din 0,5 g (1 mol) hidrazidă a acidului 4-fenil-1, 2, 4-triazol-3-il-mercaptoacetic în 20 ml etanol absolut și 0,19 g (1 mol) izotiocinat de alil în 10 ml etanol, în condițiile descrise pentru compusul III, s-a obținut 0,30 g compus V, solubil la cald în apă, greu solubil în metanol și etanol. P.t. = 183—184° (apă); Rdt. = 44,6%.

$C_{14}H_{16}N_6S_2O$ N% calculat = 24,12;
gr. mol. 348. găsit = 23,95.

VI *1-(4-o-tolil-1, 2, 4-triazol-3-il-mercaptoacetic)-4-toliltiosemicarbazida*

Din 0,50 g (1 mol) hidrazidă a acidului 4-tolil-1, 2, 4-triazol-3-il-mercaptoacetic în 20 ml etanol și 0,28 g (1 mol) izotiocianat de tolil în

în 10 ml etanol, în condiţiile descrise pentru compusul III, s-a obţinut 0,56 g compus VI, insolubil în apă, solubil la cald în metanol, etanol, foarte solubil în acid acetic. P.t. = 179°—184° (etanol) ; Rdt. = 71,7%.

$C_{19}H_{20}N_6S_2O$ N% calculat = 20,37 ;
gr. mol. = 412. găsit = 20,50.

VII. *1-(4-o-tolil-1, 2, 4-triazol-3-il-mercaptoacetil)-4-alil-tiosemicarbazida*

Din 0,5 g (1 mol) hidrazidă a acidului 4-tolil-1, 2, 4-triazol-3-il-mercaptoacetic în 20 ml etanol şi 0,18 g (1 mol) izotiocianat de alil în 10 ml etanol, în condiţiile descrise pentru compusul III, s-a obţinut 0,55 g compus VII, solubil la cald în metanol, etanol şi acid acetic, insolubil în apă. P.t. = 196—200° (etanol) ; Rdt. = 80,8%.

$C_{15}H_{18}N_6S_2O$ N% calculat = 23,18 ;
gr. mol. = 362. găsit = 23,05.

VIII. *1-(5-metil-4-fenil-1, 2, 4-triazol-3-il-mercaptoacetil)-4-o-tolil-tiosemicarbazida*

Din 0,5 g (1 mol) hidrazidă a acidului 5-metil-4-fenil-1,2, 4-triazol-3-il-mercaptoacetic în 30 ml etanol şi 0,28 g (1 mol) izotiocianat de tolil în 5 ml etanol, în condiţiile specificate pentru compusul III, s-a obţinut 0,3 g produs VIII, solubil în etanol, acetonă, solubil la cald în apă, benzen, xilen. P.t. = 174° (benzen) ; Rdt. = 3,8%.

$C_{19}H_{20}N_6S_2O$ N% calculat = 20,37 ;
gr. mol. = 412. găsit = 20,41.

IX. *1-(5-metil-4-fenil-1, 2, 4-triazol-3-il-mercaptoacetil)-4-aliltiosemicarbazida*

Din 3 g (1 mol) hidrazidă a acidului 5-metil-4-fenil-1, 2, 4-triazol-3-il-mercaptoacetic în 30 ml etanol şi 1,1 g (1 mol) izotiocianat de alil în 10 ml etanol, în condiţiile descrise pentru produsul III, s-a obţinut 0,34 g compus IX, solubil la cald în apă, metanol, etanol, insolubil în ligroină. P.t. = 205° cu descompunere (apă). Rdt. = 8,2%.

$C_{15}H_{18}N_6S_2O$ N% calculat = 23,18 ;
gr. mol. = 362. găsit = 23,10.

BIBLIOGRAFIE

1. ZOTTA V., GAŞMET ANA — *Farmacia (Buc.)*, 1963, vol. XI, nr. 12, p. 731.
2. RETEZEANU MARIA, OŢELEANU RODICA — Lucrare expusă la I.C.S.—M.C.F. în şedinţa din 1.X.1964.
3. BUU-HOÏ N. P., XUONG N. D. şi colab. — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1956, vol. II, p. 363.
4. BUU-HOÏ N. P., XUONG N. D. şi colab. — *C. R. Acad. Sci.*, 1952, vol. 235, p. 329 ; *C. R. Acad. Sci.*, 1953, vol. 237, p. 498.
4 bis. BUU-HOÏ N. P., LOC T. B., XUONG N. D. — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1955, vol. I, p. 694.
5. BUU-HOÏ N. P., XUONG D. şi colab. — *J. Chem. Soc.*, 1956, nr. 7—8, p. 2 160.

Articol intrat în redacţie la 15.VII.1965.

Indicele de clasificare : 547.792:615—092.258

RÉSUMÉ

V. Zotta, Ana Gaşmet — RECHERCHES SUR LA SÉRIE DES 1, 2, 4-TRIASOLS. II. LA CONDENSATION DE CERTAINES HYDRASIDES DES ACIDES TRIASOL-MERCAPTO-ACÉTIQUES AVEC DES ISOTHIOCYANATES

Dans un travail antérieur, les A. annonçaient avoir synthétisé certaines hydrasides des acides triasol-mercapto-acétiques substitués. L'action de ces hydrasides avait été étudiée sur la cellule végétale en division mitotique. Les recherches exposées dans le présent article démontrent que certains des composés synthétises, telle l'hydraside de l'acide 4-o-tolyl-1,2,4-triasol-3-il-mercapto-acétique, à des concentrations de 0,1—0,2 %, exercent une action chromatoclasique du type cytostatique alkylant ainsi qu'un intense effet mitodépressif.

On a examiné la condensation de ces hydrasides avec différents isothiocyanates, acryliques surtout, afin d'obtenir des dérivés de thosémicarbaside N¹-substitués par des radicaux triasoliques. De cette manière ont été obtenus 9 composés nouveaux, pas encore cités dans la littérature de spécialité.

ZUSAMMENFASSUNG

V. Zotta, Ana Gaşmet — UNTERSUCHUNGEN IN DER REIHE DER 1, 2, 4-TRIAZOLE. II. KONDENSATION VON HIDRAZIDEN DER TRIAZOL-MERKAPTO-ESSIGSÄUREN MIT HILFE VON ISOTHIOCYANATEN

In einer früheren Arbeit synthetisieren Verff einige triazol-merkapto-essigsäure-substituierte Hydrazide, deren Wirkung an der in mitotischer Teilung befindlichen Pflanzenzelle beobachtet wurde. Die jetzt mitgeteilten Untersuchungsergebnisse zeigen, daß einige der gewonnenen synthetischen Verbindungen, u.zw. das 4-o-Tolil-1,2,4-Triazol-3-il-Merkapto-Essigsäurehydrazid in einer Konzentration von 0,1—0,2 % eine chromatoklastische Wirkung nach Art der Alkylcytostatica und eine starke mitodepressive Wirkung aufweisen.

Es wurde die Kondensierung dieser Hydrazide mit verschiedenen Isothiocyanaten, in erster Linie mit arylischen, in die Wege geleitet, um N¹-substituierte Thiosemikarbazidderivate mit Triazolradikalen zu erhalten. So erzielte man 9 neue Verbindungen, din in der Fachliteratur bisher nicht erwähnt wurden.

SUMMARY

V. Zotta, Ana Gaşmet — STUDIES ON THE 1, 2, 4-TRIAZOLE SERIES. II. CONDENSATION OF SOME HIDRAZIDES OF THE TRIAZOLE MERCAPTO-ACETIC ACIDES WITH ISOTHIOCYANTES

In a previous work the authors synthesized some hidrazides of the triazole-mercapto-acetic acids whose action was followed on the vegetal cells during mitotic division. The present paper shows that some of the synthesized compound, and especially the hidrazide of 4-o-tolil-1,2,4-triazo-3-il-mercaptoacetic acid, in concentrations of the 0,1—0,2 % has a chromatoclazic action of the same type shown by alkylating cytostatics, its effect being one of profound mitotic de pression.

Condensation of these hidrazides with various isothiocyanates was experimented, especially with acrilic isothiocyanates, for the obtention of N¹-substituted thiosemicarbazide derivatives with triazolic radicals. Nine new compounds were obtained that have not been mentioned as yet in the literature.

РЕЗЮМЕ

В. Зотта, Анна Гашмет — ИССЛЕДОВАНИЕ РЯДА 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ. СООБЩЕНИЕ II. КОНДЕНСИРОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ГИДРАЗИДОВ ТРИАЗОЛМЕРКАПТОУКУСНЫХ КИСЛОТ ПРИ ПОМОЩИ ИЗОТИОЦИАНАТОВ

В одной из своих предыдущих работ авторы синтетизировали некоторые гидразиды замененных триазолмеркаптоуксусных кислот; действие этих гидразидов они затем изучали на растительной клетке в состоянии митотического деления.

В публикуемых в настоящей статье исследованиях указывается, что некоторые синтетизированные производные, а именно гидразид 4-0-толил-1,2,4-триазол-3-ил-меркаптоуксусной кислоты в концентрации 0,1—0,2 % обладают хроматокластической активностью типа алкилирующих цитостатических препаратов и, в то же время, выраженным подавляющим митоз действием.

Авторы изучали также конденсирование этих гидрозидов при помощи различных изотиоцианатов — в частности ариловых — для получения производных тиосемикарбазида № 1,— замененных триазоловыми радикалами. Этим путем были получены 9 новых производных, еще не упомянутых в литературе по специальности.

FARMACIA,
vol. XIV, nr. 1, anul 1966

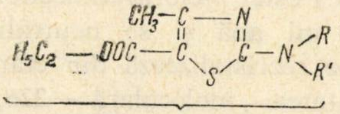
Contribuţii la studiul unor noi compuşi cu eventuală activitate citostatică. Derivaţi ai 2-amino-4-metil-5-carbetoxitiazolului

FL. GAGIU, AL. MAVRODIN

Lucrare efectuată în Laboratorul de sinteze chimice al Institutului oncologic, Cluj

Ţinînd seama de importanţa biologică a nucleului tiazolic precum şi de recentele studii (1, 2) privind sintetizarea compuşilor cu eventuală activitate citostatică, ce conţin în molecula lor nucleul tiazolic, bazaţi, în acelaşi timp, şi pe o serie de alte date din literatură (3, 4, 5) de acest gen, am sintetizat noi derivaţi tiazolici-potenţial citostatici.

Luînd în consideraţie ipoteza lui Cavallini (6, 7, 8), consemnată de altfel şi de alţi autori (9), am ales drept moleculă-suport 2-amino-4-metil-5-carbetoxitiazolul, la a cărui grupare aminică au fost grefaţi diverşi radicali — consideraţi ca biologic activi, din punctul de vedere urmărit de noi ; compuşii obţinuţi au răspuns următoarei formule chimice de structură :



Molecula-suport

Ca urmare a substituirii atomilor de hidrogen din gruparea aminică, substanţele obţinute se pot grupa astfel :

Grupa A			Grupa B			Grupa C
	R	R′		R	R′	VIII. R=CH$_2$=CH−
I.	H	CH$_2$=CH−CH$_2$−	V.	CH$_2$=CH−CH$_2$−	ClCH$_2$−CO−	CH$_2$−
II.	H	ClCH$_2$−CO−	VI.	CH$_2$=CH−CH$_2$−	Cl$_2$CH−CO−	R′=CH$_3$ − CO −
III.	H	Cl$_2$CH−CO−	VII.	CH$_2$=CH−CH$_2$−	Cl$_3$C−CO−	IX. R=CH$_2$=CH−CH$_2$−
IV.	H	Cl$_3$C−CO−				R′ = CH$_3$ − CH$_2$ − CO −

Analizînd compuşii din grupa A, se observă că radicalul considerat biologic activ, în cazul substanţei I este alil, în alegerea căruia am fost conduşi de rezultatele încurajatoare obţinute de cercetătorii japonezi Hideo Endo (10) şi Morigi Kurosa (11). În cazul halogenoacetililor (II, III, IV), am fost determinaţi, în alegerea respectivilor radicali, de lucrările lui I. Levi şi colab. (12), care au arătat că N-dicloracetil-D.L.-serina s-a dovedit activă pe sarcomul 37 la şoarece, precum şi de datele din literatură, care prezintă gruparea dicloracetil ca o grupare activă în cancer, dar încă insuficient verificată (13). Pe de altă parte, grefînd radicalii mono-, di- şi tricloracetil (II, III, IV), ne-am propus să urmărim în ce măsură creşterea numărului atomilor de clor influenţează activitatea acestor compuşi, cunoscut fiind faptul că unii derivaţi N-mono-iodacetilaţi ai aminoacizilor s-au dovedit activi în sarcomul 180 (14).

Compuşii din grupa B (V, VI, VII) au fost sintetizaţi în scopul urmăririi în ce măsură grefarea a doi radicali biologic activi — la aceeaşi moleculă-suport — duc la potenţarea (15) activităţii citostatice.

În sfîrşit, compuşii din grupa C, în care R = alil, iar R′ = acetil sau propionil au fost sintetizaţi scontînd pe o eventuală reducere a toxicităţii produşilor de tip (I).

În sintetizarea acestor compuşi, am pornit de la esterul α-cloracetilacetic, care, prin condensare cu tiouree şi respectiv aliltiouree, au condus, prin aplicarea metodei generale Hantsch de obţinere a tiazolilor, la prepararea 2-amino-4-metil-5-carbetoxitiazolului (16), respectiv 2-alilamino-4-metil-5-carbetoxi-tiazolului ; 2-amino-4-metil-5-carbetoxi-tiazolul, prin tratare cu clorura acidului mono-, di- şi tricloracetic, ne-a furnizat substanţele II, III şi IV, iar compusul I prin tratare cu aceiaşi halogenuri de acid a condus la obţinerea substanţelor V, VI, VII, precum şi la VIII, IX în prezenţa anhidridei acetice, respectiv propionice.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

2-alilamino-4-metil-5-carbetoxi-tiazol (I)

La 17,43 g (0,15 mol.) aliltiouree dizolvată în 100 ml etanol, se adaugă 24,6 g (0,15 mol.) ester α-cloracetilacetic. Se refluxează 1 oră, se răceşte, se reia cu 100 ml apă şi se neutralizează cu o soluţie de $NaHCO_3$. Precipitatul se recristalizează din etanol 60%. Rand. = 29 g. P.t. 109—110°. Greutatea moleculară = 226,29. Formula brută : $C_{10}H_{14}N_2O_2S$.

N% calculat = 12,38 ; găsit = 12,33.

2-(monocloracetil)-amino-4-metil-5-carbetoxi-tiazol (II)
2-(dicloracetil)-amino-4-metil-5-carbetoxitiazol (III).
2-(triloracetil)-amino-4-metil-5-carbetoxitiazol (IV)

Se solvă 0,1 mol. 2-amino-4-metil-5-carbetoxitiazol în 100 ml benzen anhidru şi se tratează sub agitare cu 0,11 mol. din clorura respectivă de acid. Se refluxează timp de 5 ore, se îndepărtează benzenul, iar

reziduul se reia cu 150 ml apă și se neutralizează cu o soluție de $NaHCO_3$, trecîndu-se apoi la recristalizare.

Substanța	Formula brută și greutatea moleculară	Rdt. %	P.t. și solvent purificare	N%	
				Calculat	Găsit
II.	$C_9H_{11}ClN_2O_3S$ 262,71	78	180–181° (acid acetic 50 %)	10,66	10,48
III.	$C_9H_{10}Cl_2N_2O_3S$ 297,16	83	133° (etanol 50 %)	9,42	9,41
IV.	$C_9H_9Cl_3N_2O_3S$ 331,61	51	134–135° (benzen)	8,44	8,32

2 (N-alil-N-cloracetil)-amino-4-metil-5-carbetoxitiazol (V).
2 (N-alil-N-dicloracetil)-amino-4-metil-5-carbetoxitiazol (VI).
2 (N-alil-N-tricloracetil)-amino-4-metil-5-carbetoxitiazol (VII).

La 0,1 mol. 2-alil-amino-4-metil-5-carbetoxitiazol (I), dizolvat în 100 ml benzen anhidru, se adaugă clorurile acide respective (0,11 mol.). Se refluxează timp de 5 ore, se îndepărtează benzenul la vid, reziduul se reia cu soluție $NaHCO_3$, pînă la neutru. Precipitatul V, VI, VII (produs brut) se spală cu apă și se recristalizează.

Substanța	Formula brută și greutatea moleculară	Rand. (%)	P.t. și solvent purificare	N%	
				Calculat	Găsit
V.	$C_{12}H_{15}N_2O_3ClS$ 302,77	70	93° (etanol abs.)	9,25	9,43
VI.	$C_{12}H_{14}N_2O_3Cl_2S$ 337,22	82	73° (etanol abs.)	8,37	8,38
VII.	$C_{12}H_{13}N_2O_3Cl_3S$ 371,68	45	57–59° (eter de petrol)	7,53	7,68

2-(-alil-N-acetil)-amino-4-metil-5-carbetoxitiazol (VIII).
2-(N-alil-N-propionil)-amino-4-metil-5-carbetoxitiazol (IX).

La 0,01 mol. 2-alil-amino-4-metil-5-carbetoxitiazol (1) se adaugă 0,05 mol. din anhidrida respectivă și se refluxează timp de 4 ore. După răcire, masa de reacție se toarnă pe gheață, sub agitare. Precipitatul (VII, IX produs brut) se recristalizează.

Substanța	Formula brută și greutatea moleculară	Rand. %	P.t. și solvent purificare	N %	
				Calculat	Găsit
VIII.	$C_{12}H_{16}N_2O_3S$ 268,83	91	95° (etanol 40%)	10,43	10,32
IX.	$C_{13}H_{18}N_2O_3S$ 282,35	70	69–70° (etanol 40%)	9,92	9,71

Constituția a fost determinată prin microanaliza cantitativă a azotului, iar P.t. nu a fost corectat.

DISCUTAREA STRUCTURII COMPUŞILOR, PE BAZA ANALIZEI SPECTROFOTOMETRICE ÎN I.R.*)

Deoarece substanţele sintetizate nu le-am găsit citate în literatură, am considerat necesară efectuarea spectrelor în I.R. (în pastile de bromură de potasiu) asupra unora dintre compuşii consideraţi mai caracteristici.

A. *Vibraţii ale nucleului tiazolic*

1. Vibraţiile de valenţă apar între 1 600 şi 1 100 cm^{-1}. Cele patru moduri de vibraţie de-a lungul legăturilor de valenţă din ciclu (w_4; w_7; w_5; w_6) (17) sînt de acord cu rezultatele obţinute de Ghouteau şi colab. (18) pentru tiazol şi cu cele prezentate de literatură (19) pentru unii derivaţi ai săi.

2. Vibraţia de pulsaţie (w_1). În general, se obţine o bandă de frecvenţă şi intensitate variabilă, în funcţie de substituenţi, respectiv de simetria moleculei. Aceasta absorbţie poate fi găsită în domeniul 1 020—960 cm^{-1}.

3. Vibraţiile de deformare în plan (w_2 şi w_3) se manifestă în regiunea 890—810 cm^{-1}.

B. *Vibraţii ale substituenţilor*

1. Gruparea NH-tiazol (I, II, III). În domeniul 3 600—3 000 cm^{-1}. Se găseşte, în mod constant, o bandă largă, cuprinsă între 3 240 şi 3 200 cm^{-1}, care nu poate fi atribuită decît vibraţiei de valenţă —NH— asociat. Aceasta atestă prezenţa asocierilor intermoleculare, prin punţi de hidrogen.

2. Gruparea alil (I, V, VI) se remarcă prin constanţa poziţiei vibraţiei de valenţă ν C = C, la 1 645 cm^{-1}.

3. Gruparea esteri (I, II, V, VI, III) :

a) Vibraţia ν C=O este localizată în literatură la 1 735 cm^{-1}. Este găsită într-un domeniu cuprins între 1 720 şi 1 700 cm^{-1}.

b) Vibraţia ν C—O. Vor exista două benzi, corespunzătoare celor două moduri de vibraţie : asimetric şi simetric, localizate în intervalul 1 300 şi 1 060 cm^{-1} (20). Găsim ν C—O—C valori între 1 270 şi 1 260 cm^{-1} iar pentru ν sînt C—O—C valori între 1 100 şi 1 090 cm^{-1}.

4. Gruparea amidică (II, III, V, VI). Banda corespunzătoare vibraţiei de valenţă ν C=O (banda amidă I) este situată în jur de 1 680 cm^{-1}. În literatură absorbţia carbonilului amidic este localizată, atît pentru grupările amidice angajate în asocieri intermoleculare (II, III), cît şi pentru amidele terţiare (V, VI) la 1 650 cm^{-1}. Aceasta înseamnă o creştere a frecvenţei de absorbţie cu circa 30 cm^{-1}, pe care am putea să o explicăm prin prezenţa halogenului în poziţia α.

---

* Analiza spectrală în I. R. a fost realizată în cadrul Institutului de chimie al Academiei Republicii Socialiste România, Filiala Cluj, în colaborare cu chimist D. Postescu, căruia îi aducem mulţumirile noastre pe această cale.

Spectrofotometrul utilizat a fost de tip U.R. Carl Zeiss, Jena.

DETERMINĂRI BIOLOGICE *

Menţionăm, totodată, unele rezultate parţiale ale determinărilor biologice privind acţiunea bacteriostatică şi mitodepresivă a cîtorva din compuşii mai sus obţinuţi :

Determinările bacteriologice s-au efectuat în diluţie de 0,05‰, pe pneumococ şi enterococ, substanţele II şi IV dovedindu-se active după 24 de ore de contact. Substanţa VIII a fost activă în diluţie de 0,01‰ la 24 de ore. Substanţele I şi III nu au manifestat un efect semnificativ.

Acţiunea mitodepresivă, urmărită pe celula vegetală *(Allium cepa)* a fost studiată comparativ cu colchicina, lucrînd cu soluţii de 0,05‰ ; compuşii I, IV, în special, prezintă un pronunţat efect mitodepresiv, precum şi un interesant aspect de comportare (macro) similar, între aceşti compuşi şi colchicină. Aceste rezultate sînt preliminare. Întrucît cercetările histologice sînt în curs, iar substanţele din grupa B, C urmează a fi testate, rezultatele definitive vor constitui obiectul unei comunicări viitoare.

CONCLUZII

În scopul obţinerii unor compuşi cu eventuală activitate citostatică, am sintetizat nouă derivaţi (I—IX) ai 2-amino-4-metil-5-carbetoxi-tiazolului, pe care nu i-am găsit citaţi în literatura de specialitate.

Funcţiile considerate active au fost grupările alil-, mono-, di- şi tricloracetil, care au fost grefate la amină.

Constituţia compuşilor a fost determinată pe cale chimică (microdozarea azotului) şi prin metode fizice moderne (spectre în I. R.).

Determinările bacteriologice efectuate pe pneumococ şi enterococ dovedesc activitatea a două substanţe (II, IV, VIII) în concentraţie de 0,05 ‰, iar pentru unul din compuşi (VIII) în concentraţie de 0,01 ‰ după 24 de ore.

Acţiunea mitodepresivă (urmărită pe celula vegetală, comparativ cu efectul colchicinei), în urma rezultatelor preliminare apare promiţătoare (I, IV). Cercetările fitobiologice în scopul testării produşilor sînt în curs.

BIBLIOGRAFIE

1. SEN A. B., CHATTERJE S. S. — *J. Indian Chem. Soc.*, 1964, vol. 41, nr. 6, p. 465.
2. SABNIS S. S., KULKARNI K. D. — *Indian J. Chem.*, 1963, vol. 10, nr. 1, p. 447.
3. BERLIN A. I., BRONOVITSKAIA V. P. — *Zh. Obshchei Khim.*, 1960, nr. 13, p. 324—327.
4. HSIAO TIEN LIANG, HCI-YUAN CH'IN, LU-CH'IN PI — *C. A.*, 1960, nr. 10 996, p. 54.

---

* Determinările biologice au fost efectuate din punct de vedere bacteriologic în colaborare cu dr. T. Mureşan şi dr. Doina Ionescu (Laboratorul de bacteriologie al Institutului oncologic, Cluj), iar din punctul de vedere al studierii acţiunii mitodepresive, în colaborare cu dr. Cornelia Todoruţiu şi biolog Rodica Mulea (Laboratorul de culturi de ţesuturi şi cancer experimental al Institutului oncologic din Cluj), cărora le aducem, pe această cale, mulţumirile noastre.

5. LARIONOV L. F., PLATONOVA G. N. — *Bjull. exp. Biol. Med.*, 1961, vol. 51, nr. 3, p. 94—96.
6. CAVALLINI G., MASSARANI E. — *Il Farmaco*, 1949, nr. 4, p. 397.
7. CAVALLINI G., MASSARANI E., NARDI D., MAURI L. — *Il Farmaco*, 1963, nr. 8, p. 595.
8. CAVALLINI G., MASSARANI E. — *Il Farmaco*, 1950, nr. 5, p. 501.
9. SILBERG AL., SIMITI I., SILBERG S., PROINOV L., FARKAS M. — Conferința națională de farmacie, București, 1963, p. 5 (rezumate).
10. HIDEO ENDO — *Chem. Zbl.*, 1959, nr. 3, p. 506.
11. MORIGI KUROSA — *Chem. Zbl.*, 1959, p. 14 445.
12. LEVI I. și colab. — *Can. J. Chem.*, 1960, vol. 38, p. 1 135.
13. COSTACHEL O. și colab. — Oncologie generală, Ed. medicală, București, 1961, p. 436.
14. LARIONOV L. F. — Chimioterapia tumorilor maligne, Ed. medicală, București, 1963, p. 226.
15. SELMICIU I., CIUȘTEA GH. — *Farmacia (Buc.)*, 1961, vol. IX, nr. 10, p. 659.
16. LE QUANG TOAN, TEFAS D. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, vol. X, nr. 1, p. 19—26.
17. LECOMTE J. — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1946, p. 415.
18. CHOUTEAU J. și colab. — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1962, nr. 10, p. 1 794.
19. SILBERG A., HAMBURG E., FRENKEL Z., CORMOȘ L. — *Rev. Roum. Chim.*, 1964, nr. 9, p. 217.
20. KOJI NAKINISHI — Infrared absorption Spectroscopy — Practical, Ed. Nankodo Co. Limited, Tokyo, 1962, p. 44.

Articol intrat în redacție la 12.VIII.1965.

Indicele de clasificare : 615.771.7—092.258

FARMACIA,
vol. XIV, nr. 1, anul 1966

Solubilizarea

E. SAVOPOL

La prelucrarea medicamentelor o preocupare deosebită o constituie asigurarea unei resorbţii cît mai complete, respectiv a instalării cît mai grabnice a efectului terapeutic urmărit. Acest deziderat este realizat ori de cîte ori este posibil, prin prelucrarea acestora sub formă de soluţii pentru uz oral şi soluţii injectabile pentru administrarea parenterală. Aceste forme farmaceutice sînt frecvent prescrise tocmai din acest considerent.

Elaborarea medicamentelor sub formă de soluţii este însă rezervată unui număr oarecum restrîns de substanţe foarte solubile şi solubile, iar la unele, la cele greu solubile, este limitată de coeficientul de solubilitate în solventul respectiv. Dacă ţinem seama de faptul că dintre solvenţi numai apa îndeplineşte toate condiţiile impuse de administrarea orală şi parenterală, numărul substanţelor ce pot fi prelucrate sub formă de soluţii apoase este şi mai mic. Este, aşadar, explicabilă preocuparea farmaciştilor pentru lărgirea gamei de substanţe solubile prin sintetizarea de derivaţi solubili sau pentru solubilizarea substanţelor greu solubile în apă.

Termenul de „solubilizare" în mod obişnuit este utilizat în accepţiunea de „dizolvare", deşi prin dizolvare se înţelege mecanismul prin care solventul şi solvantul (substanţa de dizolvat) *tind în mod natural* să-şi micşoreze diferenţierile în proprietăţile lor intrinsece pentru a forma soluţia, în timp ce solubilizarea presupune intervenţia operatorului, care influenţează fenomenul prin modificarea condiţiilor sau prin adaosuri de substanţe intermediare denumite agenţi de solubilizare. Se poate spune că solubilizarea este operaţia prin care se realizează dizolvarea substanţelor greu solubile sau insolubile.

Mai trebuie precizat că prin solubilizare nu se realizează în toate cazurile dispersii moleculare, soluţiile obţinute fiind de multe ori dispersii coloidale, micelare [1].

---

[1] În referatul de faţă vor fi discutate numai aspectele legate de fenomenul dizolvării privind energiile implicate în realizarea unei soluţii şi factorii care influenţează viteza de dizolvare.

Dependent de natura lor, apa are o comportare diferită față de substanțele medicamentoase pe care : le dizolvă în soluții moleculare, le dispersează în soluții coloidale sau le umflă în geluri. Cînd nu le dizolvă, apa, pe unele substanțe le umectează, facilitînd suspendarea lor, iar pe altele[1] nu le umectează, în care caz acestea flotează la suprafață[2].

Primul care a încercat să explice dizolvarea a fost Newton, care a arătat că într-o soluție particulele corpului dispersat prezintă o mai mare atracție față de cele ale solventului decît între ele. Forțele care determină acest fenomen acționează între ioni, între ioni și molecule sau între molecule reciproc și pot fi de natură electrostatică (forțe van der Waals) sau electromagnetică (forțe de coeziune London) (13), constituind așa-numitele „reacții de coeziune" (5) sau „reacții eterogene" (27), în care se includ, ca un caz particular, „punțile de hidrogen" și alte tipuri de forțe.

Existența *forțelor electrostatice* este posibilă datorită :

— sarcinilor electrice ale ionilor ;

— apariției de dipoli în moleculele solutului dependent de simetria acestora ca urmare a repartizării în centre distincte a sarcinilor electrice din moleculă ;

— apariției de dipoli induși în moleculele unei substanțe nepolare, datorită vecinătății unui ion sau a unui dipol, dependent de intensitatea cîmpului acestora și capacitatea de a se polariza a moleculelor substanței nepolare.

Reacțiile de coeziune bazate pe forțele electrostatice pot avea loc ori de cîte ori se află în prezență :

— un ion și un dipol : hidrați, alcoolați ;

— un ion și un dipol indus : I^-, I_2 ;

— doi dipoli H_2O, C_2H_5OH ;

— un dipol și un dipol indus C_2H_5OH, I_2.

Existența *forțelor de coeziune electromagnetică* este datorită posibilității de creare, în două molecule, de dipoli instantanei (cu efecte de orientare consecutiv), ca urmare a interacțiunilor vibraționale ale sistemelor electronice ale acestora și dependent de capacitatea lor de polarizare. Aceste forțe au o rază de acțiune mult mai scurtă, sînt aditive și independente de temperatură.

Puntea de hidrogen — legătura a doi atomi electronegativi cu ajutorul hidrogenului — este posibilă datorită existenței, în moleculele solventului — respectiv ale solutului —, de grupări donor de proton și acceptor de proton.

Formarea punților de hidrogen este condiționată de următoarele situații :

— hidrogenul trebuie să fie legat la un atom electronegativ ca donor ;

— acceptorul punții de hidrogen trebuie să fie un atom cu o pereche de electroni și să posede caracter electronegativ ;

— trebuie să existe posibilitatea ca gruparea donor, hidrogenul

[1] Aceste substanțe sînt denumite hidrofobe sau liofobe, respectiv lipofile.

[2] În afară de această comportare fizică, apa poate acționa chimic asupra substanțelor dizolvate și, prin reacții de hidroliză, să favorizeze formarea de săruri insolubile (ex. oxiclorura de zinc, sărurile bazice de bismut etc.).

și gruparea acceptor să se situeze pe o dreaptă [1], sau sub un unghi de 180° ; donorul și acceptorul să se poată apropia la o distanță de circa 3 Å ; formarea punților de hidrogen trebuie să aibă loc cu un cîștig de energie.

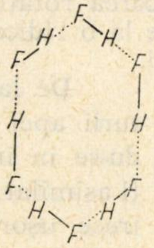
Punțile de hidrogen pot avea loc în interiorul moleculei sau între molecule. În ultimul caz ele pot lega grupări funcționale ale două sau mai multor molecule de același tip sau de tip diferit.

Punțile intramoleculare sînt mai stabile decît cele intermoleculare, întrucît nu influențează gradul de libertate a moleculelor (de exemplu rotația) și nu sînt influențate de modificări de temperatură și concentrație.

Această stabilitate se reflectă în micșorarea solubilității substanțelor în solvenții capabili de a forma punți de hidrogen cu solventul și uneori asupra activității terapeutice a substanței la care este posibil ca funcțiile terapeutic active să fie blocate ca donor sau acceptor în procesul formării punții de hidrogen.

Punțile intermoleculare pot da naștere la asocieri moleculare (liniare ca la alcooli) (formula 1) sau ciclice (acidul fluorhidric hexamer) (formula 2).

```
H—O ..... H—O ..... H—O ..... H—O .....
 |         |         |         |
 R         R         R         R
```



Formula 1

Existența acestor energii de legătură între oxigenul unei molecule și hidrogenul altei molecule de apă (puntea de hidrogen) a permis formularea unor teorii privind structura apei lichide. Comportarea caracteristică a căldurii specifice (6) a volumului specific (14), a coeficientului de compresibilitate dependent de temperatură (26) presupun o structură neomogenă pentru apa lichidă.

Molecula de apă prezintă o structură specială, legăturile atomilor de hidrogen cu oxigenul formînd un unghi (105°) iar repartiția electronilor externi fiind simetrică față de bisectoarea acestui unghi (fig. 1).

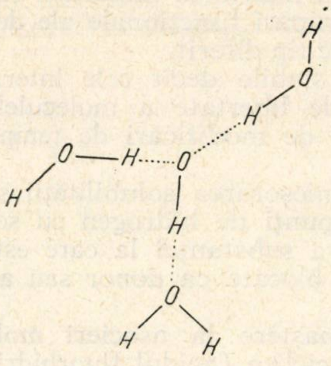
Stabilitatea moleculei de apă nu se poate explica numai prin energia legăturilor chimice între atomii de hidrogen și atomul de oxigen, ci și printr-o cantitate de energie de legătură transformată în energie de cîmp electrostatic local. Această energie de legătură se manifestă, fie față de ionul de hidrogen (proton) dînd naștere, prin hidratare, ionului H_3O^+, care într-o fază ulterioară asociază trei mo-

---

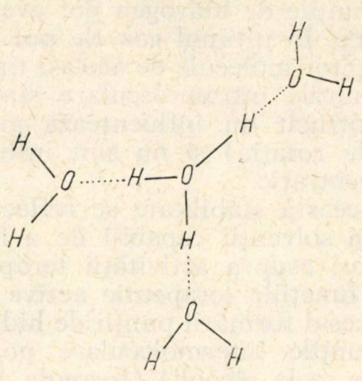
[1] Poziția hidrogenului în puntea de hidrogen nu este situată simetric între donor și acceptor, ci este mai aproape de donor.

lecule de apă prin legăturile amintite, fie față de alte molecule de apă sau alte molecule în a căror structură există un ^{-}OH [1].

Așadar, apa nu este formată din molecule izolate de H_2O, ci din ioni piramidali H_9O_4 (formula 2), care au o mare libertate de miș-



Formula 2



Formula 3

care (de translație și browniană) și sînt capabili să se hidrateze mai departe prin același mecanism al punților de hidrogen, pentru a da naștere la agregate amoleculare cu o oarecare libertate de mișcare de translație, dar lipsite de mișcarea rotațională și în final la adevărate „iceberguri" de molecule, care la o ridicare a temperaturii pot fuziona „asimilînd" apei ionii hidratați.

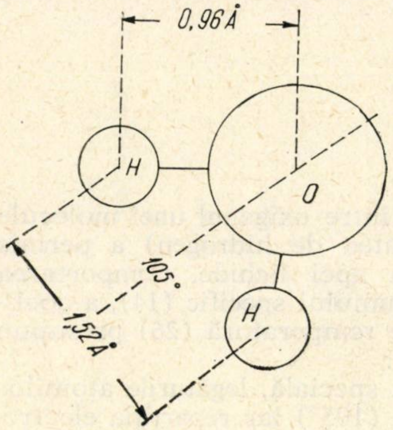


Fig. 1

De la această demonstrare a structurii apei (o rețea de legături extinzîndu-se în interiorul lichidului care poate fi asimilat cu o moleculă mare [2]) se poate trece ușor la explicarea dizolvării substanțelor ionizabile în apă.

O dată introdusă în apă, substanța se disociază în ioni care interacționează cu dipolii apei prin formarea legăturilor ion-dipol, urmate de diminuarea densității de sarcină a ionului, datorită hidratării, pînă ce acesta trece în faza lichidă prin fenomenul de „asimilare" amintit, devenind o entitate cinematică independentă. Această diminuare a densității de sarcină este considerată cauza fenomenului de solvatare. Dacă substanța nu este ionizabilă, dar molecula sa, prin simetria sa, permite crearea de dipoli, dizolvarea se datorește tot fenomenului de solva-

[1] Energie de legătură manifestă și ionul OH— față de moleculele de apă cu care se hidratează în modul arătat în formula 4.

[2] Alte teorii: (2) atribuie apei o structură pseudocristalină, sau (4) o consideră constituită din polimeri cu un număr variabil de unități reprezentate de asociații moleculare.

tare, cînd molecula solvatului se înconjură de un involucru de molecule de apă şi este finalmente „asimilată" solventului.

La dizolvarea unor compuşi a căror moleculă prezintă grupări hidrofile (fenoli, difenoli), capabile să formeze punţi de hidrogen intervine şi acest fenomen (5).

În cazul substanţelor nepolare, are loc, iniţial, prin inducţie, crearea unui dipol în moleculă, datorită acţiunii electrostatice de vecinătate a dipolului apei, după care fenomenul decurge în modul arătat.

Dizolvarea substanţelor nepolare (I_2) în solvenţi neionizabili şi nepolari (CS_2 sau CCl_4) poate fi explicată prin tendinţa de echilibrare între energia specifică de coeziune[1] a solvatului cu aceea a solventului care duce la formularea următorului corolar: cel mai bun solvent al unei substanţe este cel care prezintă o energie specifică de coeziune cît mai apropiată sau egală cu aceea a substanţei.

Considerăm necesar să menţionăm şi următorul fapt, care, complicînd fenomenul de dizolvare, explică unele excepţii: în timpul solubilizării structura apei este modificată prin ieşirea din reticulul său, a moleculelor de solvatare. În acest fel au loc în paralel două fenomene: unul care se referă la solvat, al cărui reticul de ioni se transformă prin hidratare într-o soluţie de ioni solvataţi, şi altul care se referă la solvent, al cărui reticul se degradează treptat.

Acest fenomen introduce în problemă un parametru nou „energia reticulară" (Er) şi, derivat din el, „energia de hidratare" (Eh)[2] precum şi un alt principiu general şi anume: cel mai bun solvent este cel care în funcţie de structura sa dipolară poate elibera cea mai mare cantitate de energie de hidratare.

Din cele arătate referitor la dizolvare, reies o serie de condiţii pe care trebuie să le îndeplinească solvatul, pentru a se putea realiza soluţia şi anume solvatul trebuie:

— să posede o energie de coeziune cît mai apropiată de a solventului;

— să posede o tensiune superficială suficient de scăzută pentru a putuea fi umectat de solvent;

— să interacţioneze cu solventul, să se solvateze (pentru aceasta este necesar ca solventul să poată elibera o energie de hidratare cît mai mare).

În afară de aspectul energiilor implicate în fenomenul dizolvării, este important de arătat influenţele pe care le suferă acest fenomen, în sensul că nu este suficient ca o substanţă să se poată dizolva, ci trebuie să existe condiţii ca fenomenul să se continue, iar viteza de dizolvare să fie cît mai mare.

Reacţiile de coeziune care stau la baza dizolvării pot avea loc cu viteze diferite şi anume:

— mai încet decît ritmul de difuziune şi transport (prin curenţii de convecţie), în care caz nu se formează un strat mai concentrat la

---

[1] Energia specifică de coeziune $= \frac{E^v}{V}$ (cal/mol/cm^3), în care:

E^v = energia molară de vaporizare;

V = volumul molar.

[2] Eh = Er — căldura de dizolvare.

suprafaţa particulelor, iar viteza de dizolvare este controlată numai de reacţia interfacială de cedare a particulelor de solvat în masa solventului ;

— mai repede decît ritmul de difuziune şi transport, în care caz la suprafaţa particulelor se formează un film (strat saturat cu particule de solut solvatate), care limitează viteza de dizolvare. Aceasta va fi controlată deci numai de viteza de difuziune şi transport a particulelor de solvat, din stratul saturat, în masa solventului ;

— la fel de repede ca ritmul de difuziune şi transport, în care caz viteza de dizolvare va fi controlată de ambele procese.

Intervenţia difuziunii şi a transportului poate, deci, influenţa viteza de dizolvare numai în cazul existenţei filmului în jurul cristalelor (17), care trebuie îndepărtat pentru a permite continuarea fenomenului de solubilizare. În acest caz încălzirea (1) şi agitarea (10) grăbesc difuziunea prin formarea de curenţi de convecţie, iar mărirea vîscozităţii solventului micşorează difuziunea şi implicit viteza de dizolvare (22).

Adaosurile de tensioactivi nu influenţează semnificativ viteza de dizolvare controlată de viteza de difuziune, deoarece chiar dacă măresc viteza reacţiei la interfaţă, prezenţa stratului suturat limitează ritmul de dizolvare.

Din acelaşi motiv nici mărirea suprafeţei (prin pulverizarea cristalelor) nu duce la o mărire proporţională a vitezei de dizolvare.

Dacă dizolvarea este controlată de viteza de reacţie, în sensul că aceasta este identică sau mai mică decît viteza de difuziune şi transport, fenomenul de dizolvare nu mai este influenţat de difuziune (respectiv de temperatură şi agitare). În schimb, adăugarea de tensioactivi influenţează viteza de dizolvare prin mărirea vitezei reacţiei interfaciale, ca urmare a facilitării pătrunderii în pori a solventului (23, 24).

De asemenea, mărirea suprafeţei cristalelor influenţează, în acest caz, viteza de dizolvare, deoarece acest fenomen are loc în centrele active ale cristalelor cum sînt laturile, unghiurile solide şi defectele de pe suprafeţe. Mărirea vîscozităţii în dizolvările controlate de viteza de reacţie interfacială nu influenţează simţitor viteza de dizolvare.

Alţi factori care mai pot influenţa viteza de dizolvare sînt polimorfismul cristalelor (forma anhidră, hidratată, metastabilă), densitatea şi căldura de dizolvare a acestora.

Studiile efectuate în vederea exprimării matematice a vitezei de difuziune au dus la diferite ecuaţii (19, 9, 8), dintre care cea mai simplă este următoarea :

$K a t = W_0^{1/3} - W^{1/3}$, în care :

K = viteza de dizolvare ;

a = o constantă care include şi densitatea solutului şi care, pentru forma sferică a particulelor, are valoarea $\frac{4,85}{d^{2/3}}$

t = timpul de contact ale solutului cu solventul (în ore^{-1});

Wo = greutatea iniţială a particulelor (în g);

W = greutatea particulei la timpul t.

Această ecuație datorită lui J. P. Niebergall (18), deși impune unele restricții experimentale [1] este curent utilizată.

Prin compresiune se realizează particule mari (mase cu structură izotropă) [2], care nu se dezagregă, cu geometrie, și densitate cunoscută. Aceste particule sînt lăsate să se rotească liber în solventul agitat cu o viteză constantă, un timp oarecare, după care analizîndu-se soluția se stabilește *W*, care se introduce în ecuație.

G. Levy (11, 12) folosește un disc care este rotit în solvent. Alte metode sînt propuse de E. Nelson (16) și G. Miloșovici (15), iar L. C. Schroeter (25) descrie un procedeu continuu.

Cu ajutorul acestor metode și al ecuației de mai sus s-a putut exprima cantitativ influența pe care unii factori o exercită asupra vitezei de dizolvare. Astfel s-au stabilit următoarele :

— pentru un singur component, viteza de dizolvare variază cu rădăcina patrată a vitezei de agitare (3, 12) ;

— viteza de dizolvare este influențată diferit de temperatură, dacă reacția este controlată de difuziune (coeficient = 1,3) sau interfacial (coeficient = 2,0) (21) ;

— viteza de dizolvare a particulelor comprimate în particule mari este independentă de densitatea particulelor (pe un domeniu de densități cuprins între 1,05 și 1,30) (20) ;

— viteza de dizolvare, la reacțiile controlate de difuziune, este funcție la puterea — 0,5 a vîscozității (28) ;

— viteza de dizolvare a doi polimorfi este diferită, datorită grosimii inegale a stratului de difuziune (dacă determinările se efectuează la o viteză de agitare moderată) (7) ;

— la substanțele poroase (comprimate, pulberi liofilizate), dizolvarea la suprafața porului are loc într-un ritm mult mai slab decît la suprafața exterioară a particulei (29).

Aceste condiții nu sînt îndeplinite de substanțele insolubile, în care caz pentru realizarea soluției este necesară prezența și a unei alte substanțe — agentul de solubilizare — care, prin structura sa specială, să fie capabilă, pe de o parte, să corecteze, atît tensiunea interfacială solvat-solvent, cît și energia de hidratare a solventului, iar pe de alta, să fie capabilă să creeze o legătură între solvent și solvat.

Această legătură se poate realiza, fie prin faptul că agentul de solubilizare se complexează cu solvatul, formînd un derivat capabil să interacționeze cu solventul, fie prin faptul că se dispersează în solvent sub formă de micele capabile să înglobeze, în porțiunea lipofilă, moleculele lipofile ale substanței insolubile [3].

---

[1] Se impune ca *Wo* să fie egal cu cantitatea de solut necesară să satureze soluția ; atît suprafața cristalelor, cît și gradientul concentrației *(Cs—C)* să rămînă constante (Cs=concentrația la saturație, iar *C*=concentrația la timpul *t*).

[2] O masă cristalină izotropă preparată prin comprimare se comportă la dizolvare în mod similar unui singur cristal (20).

[3] Discuția asupra solubilizării privind mecanismul dizolvării prin intermediul (reacții chimice, formare de complecși solubili, influența agenților capabili de a forma micele, a tensioactivilor, a agenților de vîscozitate etc.) va constitui obiectul unui alt referat.

BIBLIOGRAFIE

1. ABRAMSON M. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1939, vol. 61, p. 2 290.
2. BERNAL J. B. — *J. Chem. Physiol.*, 1933, p. 1 515.
3. COOPER, KINGERY B. — *J. Physiol. Chem.*, 1962, vol. 66, p. 665.
4. EUKEN A. — *Z. Physiol. Chem.*, 1950, vol. 195, nr. 1.
5. FERRONI E. — *Boll. chim. farm.*, 1959, vol. 98, p. 542.
6. GINNINGS B. C. — *J. Ann. Chem. Soc.*, 1953, vol. 75, p. 526.
7. HAMLIN W. — *J. Pharm. Sci.*, 1962, vol. 51, p. 432.
8. HIGUCHI W. J. — *J. Pharm. Sci.*, 1963, vol. 52, p. 67, 162.
9. HIXON A. — *Ind. Eug. Chem.*, 1931, vol. 23, p. 923.
10. LEVICH B. — *Acta Physicochim. U.R.S.S.*, 1942, nr. 17, p. 257.
11. LEVY G. — *J. Pharm. Sci.*, 1962, vol. 51, p. 58.
12. LEVY G. — *J. Pharm. Sci.*, 1963, vol. 52, p. 1 039 ; 1 047.
13. LONDON F. — *Trans. Farm. Soc.*, 1937, vol. 33, nr. 8.
14. MAGAT M. — *Trans. Farm. Soc.*, 1937, vol. 33, p. 114.
15. MILOŞVICI G. — *J. Pharm Sci.*, 1964, vol. 53, p. 484.
16. NELSON E. — *J. Pharm. Sci.*, 1957, vol. 46, p. 607.
17. NERNST W. Z. — *Phyz. Chem.*, 1904, vol. 47, p. 52 şi 56.
18. NIEBERGALL J. P. — *J. Pharm. Sci.*, 1963, vol. 52, p. 236.
19. NOYES A. — *Z. Phyz. Chem.*, 1897, vol. 23, p. 689.
20. PARROT E. L. — *J. Pharm. Sci.*, 1955, vol. 44, p. 259.
21. RIDDIFORD A. C. — *J. Phys. Chem.*, 1952, vol. 55, p. 745.
22. ROCHL — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1939, vol. 61, p. 2 290.
23. ROLLER — *J. Phys. Chem.*, 1931, vol. 35, p. 1 133.
24. ROLLER — *J. Phys. Chem.*, 1932, vol. 36, p. 1 202.
25. SCHROETER L. C. — *J. Pharm. Sci.*, 1962, vol. 51, p. 957.
26. SMITH L. B., KEYES F. C. — *Proc. Anar. Acad.*, 1934, vol. 69, p. 285.
27. WURSTER E. D., TAYLOR W. P. — *J. Pharm. Sci.*, 1965, vol. 54, p. 169.
28. WURSTER D. E. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 12, p. 265.
29. WURSTER — *J. Pharm. Sci.*, 1960, vol. 49, p. 335.

Articol intrat în redacţie la 30.IX.1965.

Indicele de clasificare : 615—012

FARMACIA,
vol. XIV, nr. 1, anul 1966

Pelicule hidrosolubile folosite în tehnologia drajeurilor

O. LEOVEANU, NATALIA ZAHARIA, V. PILEA, I. SELMICIU

Protejarea comprimatelor conţinînd substanţe higroscopice ridică probleme mereu actuale.

Drajefierea unor nuclee nerezistente sau care au proprietăţi absorbante prezintă, de asemenea, dificultăţi tehnologice.

Pentru acoperirea unor astfel de nuclee sînt folosite numeroase subsanţe, care, pe de o parte, asigură izolarea lor împotriva umidităţii, iar pe de alta le măresc rezistenţa, conferind acestor nuclee proprietăţi care să permită drajefierea în bune condiţii.

Indicaţii mai vechi de literatură recomandă să se folosească, în acest scop, shelack lipsit de arsen (3, 6), amestecuri de grăsimi şi ceruri (4), zeina (10, 11), hidroxietilceluloză, carboximetilceluloză (1, 8, 9) etc.

Indicaţii mai recente recomandă, în acelaşi scop, substanţe hidrosolubile ca : polietilenglicoli (PEG 4 000 şi 6 000) (2), polivinilpirolidona (PVP) (5), Luviskol (7, 12) etc.

În literatura de specialitate nu se găsesc studii care să cerceteze comparativ calităţile acestor adjuvanţi hidrosolubili.

Avînd în vedere acest lucru, ni s-a părut interesant să efectuăm aceste cercetări, studiind unele calităţi ale filmelor obţinute cu PEG, PVP şi Luviskol.

În acest scop, s-au preparat comprimate „placebo" după fomula:

Amidon de porumb	0,200 0
Lactoză	0,216 0
Gelatină	0,010 0
Talc	0,015 0
Stearat de magneziu	0,009 0
	0,450 0 g

Granulele au fost comprimate la maşina excentrică tip Kilian. Comprimatele obţinute au avut următoarele caracteristici : diametrul 13 mm ; rezistenţa 6 kg ; eroziunea 3,2% ; dezagregarea 2 mi-

nute ; rezistenţa a fost testată cu ajutorul aparatului Pfizer („Tablet Hardness Tester") ; eroziunea, cu ajutorul unui aparat tubular propus de Institutul chimico-farmaceutic din Leningrad, iar dezagregarea, cu un aparat tip „Erwecka".

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Cantităţi echivalente în greutate de comprimate „placebo" au fost acoperite cu filme protectoare cu PEG 6 000, PVP şi Luviskol.

Concentraţia soluţiilor alcoolice cu care s-a lucrat a fost invariabilă (10%), iar cantitatea de substanţă protectoare a fost de 5% faţă de greutatea nucleelor.

I. Într-o primă serie de experienţe, s-a urmărit modul în care variază rezistenţa, eroziunea şi dezagregarea nucleelor izolate cu PEG 6 000, PVP şi Luviskol.

Peste comprimatele introduse în turbina în rotire, s-au turnat cantităţi suficiente de soluţie pentru a le umecta uniform, dar nu excesiv, după care s-a aplicat un curent de aer cald.

După epuizarea soluţiei, comprimatele izolate şi uscate au fost lăsate în uscător la cca. 35—40°, timp de 24 de ore, după care s-au efectuat determinările.

Rezultatele sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul I

Determinări \ Probe	Tablete „Placebo" neacoperite	Acoperit cu :		
		PEG	PVP	Luviskol
Rezistenţa (în kg)	6,0	6,40	7,85	8,70
Eroziunea (%)	3,2	0,39	0,25	0,15
Dezagregarea (în minute)	2,0	*15*	5	4
Aderenţa *		+	++	+++

* + = mică ; + + = medie ; + + + = mare.

După cum se vede din tabelul I, în timp ce PVP şi Luviskolul nu măresc sensibil durata de dezagregare, PEG 6 000 creşte mult timpul de dezagregare.

Rezistenţa comprimatelor a crescut puţin la cele acoperite cu PEG, mult mai mult la cele acoperite cu PVP şi Luviskol.

Eroziunea, la toate comprimatele izolate, s-a micşorat simţitor.

În ceea ce priveşte aderenţa comprimatelor între ele şi de pereţii turbinei, se observă că cele acoperite cu Luviskol au aderat cu mai mult, urmate de cele acoperite cu PVP şi apoi PEG 6 000.

Aderenţa s-a manifestat către sfîrşitul operaţiilor de acoperire şi a fost apreciată vizual.

II. În a doua serie de experienţe, comprimatele au fost acoperite cu soluţii etanolice de PEG 6 000, PVP şi Luviskol, preparate în aceleaşi condiţii, la care, însă, s-a adăugat 3% propilenglicol, pentru a urmări influenţa plastifiantului.

Rezultatele sînt prezentate în tabelul II, din care se vede că prezenţa plastifiantului nevolatil scade rezistenţa comprimatelor.

Tabelul II

Determinări / Probe	Acoperit cu:					
	PEG	PEG și propilenglicol	PVP	PVP și propilenglicol	Luviskol	Luviskol și propilenglicol
Rezistența (în kg)	6,40	5,25	7,85	*7,20*	8,70	*7,70*
Eroziune (%)	0,39	0,38	0,30	0,24	0,18	0,25
Dezagregare (în minute)	*15*	*12*	5	5	4	5
Aderența *	+	+	++	++	+++	+++

* + = mică; ++ = medie; +++ = mare.

Ca și în experiența I, eroziunea este mult micșorată.

Prezența plastifiantului nu a modificat incovenientul aderării comprimatelor.

III. În experiența a treia, s-a folosit amestecuri de PEG și PVP, părți egale, în comparație cu amestec de Luviskol — PEG părți egale, în soluții etanolice.

Din tabelul III se observă că prezența Luviskolului face să crească rezistența comprimatelor, fără să fie afectată dezagregarea acestora.

Tabelul III

Determinări / Probe	Tablete „Placebo" neacoperite	Acoperite cu:	
		PEG și PVP	PEG și Luviskol
Rezistența (în kg)	6,0	7,0	*7,70*
Eroziune (%)	3,20	0,16	0,16
Dezagregare (în minute)	2	5	5
Aderența *		+	+

* + = mică.

În aceste experiențe, aderarea comprimatelor s-a manifestat mult mai slab, comparativ cu soluțiile individuale.

IV. În continuare, s-a folosit aceleași amestecuri ca și în experiența a treia, la care s-a adăugat 3% propilenglicol.

Și în acest caz prezența plastifiantului face să scadă rezistența comprimatelor, fără să influențeze semnificativ timpul de dezagregare.

Tabelul IV

Determinări / Probe	Acoperit cu:			
	PEG și PVP	PEG și PVP și propilenglicol	PEG și Luviskol	PEG și Luviskol și propilenglicol
Rezistența (în kg)	7,0	*6,70*	7,70	*7,40*
Eroziune (%)	0,16	0,38	0,16	0,35
Dezagregare (în minute)	5	5	5	6
Aderența *	+	+	+	+

* + = mică.

Ca şi în experienţa a doua, prezenţa plastifiantului nu a modificat inconvenientul aderării comprimatelor.

V. În aceste experienţe s-a urmărit influenţa insuflării de aer rece în loc de aer cald, la faza de uscare.

S-a lucrat numai cu PVP şi Luviskol, deoarece la acoperirea cu PEG 6 000 este absolut necesară folosirea aerului cald.

Din tabelul V se vede că prin folosirea aerului rece nu s-au obţinut modificări ale rezistenţei sau dezagregării, compartiv cu aceleaşi probe lucrate cu aer cald; aspectul comprimatelor este, însă, mai uniform.

Aderarea comprimatelor a fost mai marcată, comparativ cu cele lucrate cu aer cald.

Tabelul V

Probe / Determinări	Acoperit cu: PVP cald	PVP rece	Luviskol cald	Luviskol rece
Rezistenţa (în kg)	7,85	8	8,70	8,50
Eroziune (%)	0,25	0,16	0,15	0,15
Dezagregare (în minute)	5	6	4	5
Aderenţa *	++	±±±	+++	±±±±

* ++ = mijlocie; +++ = mare; ++++ = foarte mare.

Timpul de uscare a fost prelungit.

Din experimentările efectuate se pot trage următoarele concluzii:

1. Comparativ cu Luviskolul şi PVP, PEG 6 000 nu măreşte semnificativ rezistenţa comprimatelor. De asemenea, în concentraţia în care s-a lucrat, PEG măreşte mult timpul de dezagregare al comprimatelor.

Folosirea obligatorie a aerului cald în timpul lucrului cu PEG reduce şi mai mult sfera de utilizare a acestuia, deoarece nu poate fi folosit în cazul substanţelor termolabile.

2. Comparativ cu PEG şi PVP, Luviskolul măreşte cel mai mult rezistenţa comprimatelor, fără să afecteze prea mult timpul de dezagregare.

3. Folosirea aerului rece nu modifică nici rezistenţa, nici dezagregarea comprimatelor faţă de cele lucrate prin insuflare de aer cald.

Aceasta prezintă avantaj în cazul izolării comprimatelor ce conţin substanţe termolabile.

4. Faţă de soluţiile individuale, amestecurile prezintă un avantaj, deoarece pot fi manipulate cu uşurinţă (drajeurile aderă mult mai puţin între ele sau de pereţii turbinei).

BIBLIOGRAFIE

1. DOERR D. W., SEARLES E. R., DEARDORF D. L. — *J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1954, vol. 43, p. 433.
2. GANS E. H., CHAVKIN L. — *J. Amer. pharm. Ass., sci. Ed.*, 1954, vol. 43, p. 483.
3. KOREN J. A., BENTON B. F. — *J. Amer. pharm. Ass., sci. Ed.*, 1949, vol. 38, p. 267.
4. RIECHE A. — Brevet german nr. 681 205, *C. A.*, 1942, vol. 36, p. 2 085.
5. ROTTEGLIA E. — *Boll. Chim. Farm.*, 1956, vol. 95, p. 287.
6. ROWELL T. H. — *Drug and Cosm. Ind.*, 1949, vol. 64, p. 300.
7. SCIUK J. — *Pharm. Ind.*, 1962, vol. 24, p. 586.
8. SPRADLING A. B. — *Brevet S.U.A.* nr. 2 693 436, *C. A.*, 1955, vol. 49, p. 1 284 i.
9. SPRADLING A. B. — *Brevet S.U.A.* nr. 2 693 437, *C. A.*, 1955, vol. 49, p. 1 285 a.
10. WINTERS E. P., DEARDORF D. L. — *J. Amer. pharm. Ass., sci. Ed.*, 1956, vol. 45, p. 125.
11. WINTERS E. P., DEARDORF D. L. — *J. Amer. pharm. Ass., sci. Ed.*, 1958, vol. 47, p. 608.
12. * * * — *Pharm. Ind.*, 1965, vol. 27, p. 5.

Articol intrat în redacţie la 14.VI.1965.

Indicele de clasificare: 615.412.5—012

CĂRŢI NOI INTRATE ÎN BIBLIOTECA C.D.M.

Biogenesis of antibiotic substances. Edited by: Zdenko Vanek and Zdenek Hostálek. Prague, P.C.A.S., 1965, 324 p.

Cota CDM 17686

Sovremennîe metodî v biohimii (Metode actuale în biochimie). Pod redakţiei V. N. Orehovicia. Tom. 1. Moskva Mediţina, 1964 (Akademiia Mediţinskih Nauk S.S.S.R.). Vol. 1, 1964, 348 p. cu ilustr.

Cota CDM 17245

ROLSKI, STALISLAW. Chemia s'rodków leczniczych. (Chimia substanţelor medicamentoase). Wydanie 2. Warszawa, P.Z.W.L., 1964, 863 p.

Cota CDM 17527

MASKOVSKI, M. D. — Lekarstvennîe sredstva (Substanţele medicamentoase). Posobie dlia vracei. Moskva, Mediţina, 1964, 240 p.

Cota CDM 17345

PATRIARCHE, G. Contribution à l'analyse coulométique. Applications aux sciences pharmaceutiques. English summary. Bruxelles-Paris, Arscia-Maloine, 1964, 218 p. Thèse.

Cota 615 / P 44

Pharmacapoae galica. Editio octavă. Paris, Codex Français, 1965, 1898 p.

Cota 615.11 / P 63

Pharmacopée d'état de l'URSS. Neuvième édition. Moscou, M.S.P., L. U.R.S.S. [1965], 967 p.

Cota CDM 17475

GHEORGHIU, PAUL şi STROESCU, VALENTIN. — Elemente de farmacologie aplicată. Bucureşti, Editura medicală, 1965, 622 p.

Cota CDM 17455

Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Genève, OMS, 1965, 35 p. (OMS, Série de rapports techniques Nr. 307).

Cota 614.21 / O-74

Praescriptiones magistrales Duché vydáni. Praha, S.Z.N., 1964, 374 p.

Cota CDM 17399

PAVEL, I., CÎMPEANU, S. şi BARTOLOMEU, T. Medicamente de protecţie hepatică coleretice şi colagoge. Bucureşti, M.I.P.C., 1965, 95 p.

Cota CDM 17362

SMOCZKIEWICZOWA, ALEKSANDRA. Metody chromatograficzne w badaniach leków (Metode cromatografice în studiul medicamentelor). Warszawa, P.Z.W.L., 1965, 118 p. cu ilustr.
615.545.844

Cota CDM 17650

Antibiotiki (Antibiotice). Kiev, Zdorovia, 1965, 213 p. cu ilustr.
615.779.93

Cota CDM 17635

MARCU, CARLI, DOBRESCU, DUMITRU şi MANUCHIAN, MANUEL. Farmacologie pentru Facultăţile de stomatologie. Bucureşti, E.D.P., 1965, 333 p. (Ministerul Învăţămîntului ; I.M.F. Bucureşti).

Cota CDM 17768

WINTERFELD, KARL. Praktikum der organischpräparativen pharmazeutischen Chemie Mitbearbeitet von dr. Melanie Rink. 6 Auflage. Dresden und Leipzig, Theodor Steinkopff, 1965, 636 p.

Cota CDM 17772

FARMACIA,
vol. XIV, nr. 1, anul 1966

Răspunderea materială a dirigintelui și a colectivului din farmacii

V. GRIGORESCU, C. IVAN

Progresul social în țara noastră, în etapa actuală, se caracterizează printr-o schimbare radicală a atitudinii oamenilor față de muncă, față de bunurile care le satisfac nevoile materiale și intelectuale, față de proprietatea obștească.

Dacă în capitalism setea de proprietate, dorința de îmbogățire fac pe om să recurgă la orice numai să facă avere, în socialism lucrurile stau cu totul altfel. Omul societății socialiste are o concepție nouă despre lume, despre viață, are o educație nouă, care l-a ajutat să-și formeze o altă conștiință, eliberîndu-se, astfel, de vechea mentalitate : îmbogățirea nejustificată și patima josnică de a stăpîni averi cît mai mari, el luptînd prin diverse mijloace pentru întărirea și consolidarea proprietății socialiste.

Atitudinea socialistă față de proprietatea obștească constituie o parte organică a educației prin muncă, aceasta găsindu-și expresia în punctualitatea, justețea, cinstea și corectitudinea în colectiv, grija fiecăruia pentru bunul obștesc. Acestea sînt trăsăturile care caracterizează pe omul nou, omul disciplinat, membru al noii societăți, lipsită de exploatare — societatea socialistă.

Întărirea și dezvoltarea proprietății socialiste, precum și apărarea acesteia devin, în etapa actuală, cînd noi desăvîrșim construcția socialismului, o datorie patriotică a tuturor oamenilor muncii din țara noastră.

Legislația socialistă promovează, în acest scop, norme de tip nou ce exprimă voința oamenilor muncii, apără proprietatea obștească și interesele celor ce muncesc, împletind, astfel, interesele colective cu cele individuale.

Prin efortul conștient în îndeplinirea sarcinilor ce stau în fața fiecărui om al muncii, prin apărarea proprietății socialiste și prin respectarea legalității socialiste, fiecare om al muncii contribuie la

realizarea măreței sarcini de desăvîrșire a construirii socialismului în patria noastră.

Grija continuă pentru apărarea avutului obștesc și pentru îndeplinirea obligațiilor existente în cadrul raporturilor juridice de muncă este exprimată, pe de o parte, printr-o sporire continuă a simțului de răspundere și a conștiinței profesionale, iar pe de alta, printr-o disciplină liber-consimțită, aceasta fiind o datorie morală a fiecărui om al muncii și pe care o capătă, atît în familie, cît și în școală și producție.

Totuși, și astăzi, deși puține la număr, se mai găsesc elemente care încă nu s-au încadrat în noua disciplină socialistă și confundă bunul obștesc cu proprietatea sa personală, aducînd prejudicii avutului obștesc. De aceea în apărarea avutului obștesc își dau concursul, atît mijloacele extrajuridice, cît și cele pe plan juridic. Dintre mijloacele juridice se numără și răspunderea angajatului care poate fi: disciplinară, materială, penală sau administrativă.

RĂSPUNDEREA MATERIALĂ

În scopul păstrării, apărării și dezvoltării avutului obștesc, legile noastre actuale precizează în ce constă „răspunderea materială" a angajatului și ce se înțelege prin răspundere materială.

Înainte de a arăta în ce constă răspunderea materială, trebuie să subliniem ce se înțelege printr-o astfel de răspundere. În acest sens, putem arăta că răspunderea materială a angajaților, reglementată de dispozițiunile art. 67 din Codul muncii, precum și prin unele acte normative speciale, constă în obligația angajatului de a repara, limitat sau integral, prejudiciul cauzat de el unității cu care se află în raporturi de muncă, printr-o faptă în legătură cu munca sa și săvîrșită în principiu cu vinovăție [1].

Răspunderea materială a angajaților constituie un ansamblu de normative juridice care sînt concretizate în Codul muncii (art. 61—71): Decretul 145/1960 și H.C.M. 463/1960; H.C.M. 1505/1960, privind modul de stabilire a valorii pagubelor cauzate avutului obștesc pentru bunurile care nu au prețuit cu amănuntul; H.C.M. 1050/1960, privind organizarea și funcționarea comisiilor pentru soluționarea litigiilor de muncă. Instrucțiunile Prezidiului Consiliului Central al Sindicatelor, privind sarcinile comitetelor sindicale etc.

Conform normelor juridice în vigoare, încălcarea legalității socialiste, adică săvîrșirea unui fapt ilicit de către anagajați, în cadrul raportului juridic de muncă, am văzut că poate atrage, după caz, o răspundere *disciplinară, administrativă* sau *penală,* iar dacă fapta a produs unității și o daună, intervine și răspunderea *materială* a angajatului.

Primele trei categorii de răspundere au un caracter educativ sancționator, în timp ce răspunderea materială are, în principal, un caracter educativ reparator.

---

[1] Art. 67 Codul muncii prevede: „Angajatul răspunde material pentru daunele aduse unității, din vina sa și în legătură cu munca sa".

Fundamentul legal al răspunderii materiale a angajaţilor îl constituie dispoziţiile art. 67 şi următoarele din C. M.

Pentru existenţa acestei responsabilităţi materiale a angajatului, este necesar ca cel ce a produs prejudiciul să fie în raport juridic cu unitatea păgubită, iar dauna cauzată să fie în legătură cu munca angajatului.

Deci răspunderea materială ia naştere numai dacă sînt întrunite anumite elemente constitutive şi anume :

a) o faptă ilicită (încălcarea unei îndatoriri legale în legătură cu munca sa) ;

b) un prejudiciu material ;

c) să existe o legătură de cauzalitate între fapta ilicită şi prejudiciu ;

d) să fie comisă cu vinovăţie (intenţia sau culpa).

Angajatul nu va răspunde material în cazul riscului nominal al serviciului ; de asemenea nici pentru daunele provenite din caz de forţă majoră sau din caz fortuit, astfel cum a stabilit Plenul Tribunalului Suprem al Republicii Socialiste România prin decizia de îndrumare nr. IV/A/1958.

La baza răspunderii materiale a angajaţilor în farmacie stă principiul răspunderii colective, răspunderea individuală fiind aplicată numai în cazul în care se constituie o infracţiune precisă şi descoperită cu acte sau martori, aşa cum prevede art. 68 din C.M. Deci se cunoaşte vinovatul.

În cadrul faptelor care derivă din raportul juridic de muncă, *gestionarul* vine în contact material direct cu bunurile aparţinînd avutului obştesc, faţă de care îşi îndeplineşte atribuţiile de gestionar. Deci, ca urmare a faptului că farmacistul diriginte practică şi o activitate de gestiune atrage de la sine calitatea de gestionar al farmaciei pe care o conduce. De asemenea, casierul farmaciei, prin munca sa de manipulare a banilor, este gestionar.

Avînd în vedere că farmacistul-diriginte are în subordinea sa un colectiv care, în cadrul activităţii sale profesionale, are contact cu bunurile pe care farmacistul-diriginte le gestionează, răspunderea materială de data aceasta îmbracă o formă anumită : *răspunderea colectivă.*

În condiţiile activităţii din farmacie, unde dirigintele, casierul şi colectivul sînt consideraţi *gestionari,* este absolut necesar să se cunoască reglemenarea dată de dispoziţiunile Decretului 145/1960 răspunderii materiale a gestionarilor şi a altor angajaţi în legătură cu gestiunea, precum şi Regulamentul privind angajarea, drepturile, obligaţiile şi răspunderea gestionarilor de bunuri materiale, aprobat prin H.C.M. nr. 463/1960.

De altfel în colectivul de muncă dintr-o farmacie găsim că nu toţi membrii colectivului au aceeaşi poziţie faţă de bunurile materiale din farmacie, unul este farmacist-diriginte, altul farmacist principal sau stagiar, altul asistent farmaceutic, laborant, casier sau îngrijitor. Fiecare dintre aceştia, din punct de vedere juridic, are, în raportul său de muncă, o anumită răspundere profesională. Nu toţi gestionează bunurile, dar toţi au legătură cu acestea şi atunci să vedem cum răspunde de avutul obştesc.

Să lămurim mai întîi poziția conducătorului farmacist respectiv a farmacistului-diriginte dacă este sau nu gestionar ? Aceasta o lămurim prin definirea, din punct de vedere juridic, a noțiunii de *gestionare,* așa după cum urmează :

„Prin gestionare în cadrul avutului obștesc, se înțelege activitatea ce se efectuează în vederea conservării (păstrare și ținerea la dispoziție) și circulației materiale (intrării și ieșirii) a bunurilor care aparțin sau interesează unitatea obștească" [1].

Această activitate își găsește existența într-o sumedenie de operațiuni care se oglindesc în chip material în actele de primire, depozitare și păstrare prin cîntărire, măsurare etc., precum și în întocmirea corectă și ținerea documentelor de evidență ale acestor bunuri.

„Este gestionar de bunuri materiale acel angajat al unei organizații socialiste care are ca atribuții principale de serviciu primirea, păstrarea și eliberarea de materii prime și auxiliare, materiale, combustibil, carburanți și lubrefianți, utilaje, unelte și instrumente, piese de schimb, alimente și furaje, produse semifabricate, mărfuri, ambalaje, deșeuri, echipament și materiale de producție, obiecte de inventar sau orice alte bunuri materiale ori care ar fi titlul sub care le deține organizația socialistă respectivă" [2].

În unitățile sanitare și de prevederi sociale de interes republican sau local și în gospodăriile anexe ale acestora, sînt *gestionari* de bunuri materiale angajații care au ca atribuții principale de serviciu primirea, păstrarea și eliberarea de mijloace fixe și materiale, conform art. 2, capitolul I din Instrucțiunile pentru aplicarea Regulamentului aprobat prin H.C.M. nr. 463/1960.

Tot în aceste Instrucțiuni (art. 3), se arată că : „Funcțiile care atribuie calitatea de gestionar de bunuri materiale în unitățile sanitare și de prevederi sociale de interes republican sau local, precum și în gospodăriile anexe ale acestora, sînt următoarele : șef-depozit, magazioner-principal, magaziner, bibliotecar principal, bibliotecar, farmacist-diriginte".

Cînd, însă, în condițiile activității de farmacie, paguba a fost cauzată de gestionar împreună cu unul sau mai mulți angajați ai săi și nu se poate determina partea de vină a fiecăruia, recuperarea sa se va face în cote proporționale cu cîștigul mediu de muncă al fiecăruia, pe ultimele trei luni, astfel cum prevede art. 24, aliniatul 2 din regulament.

De asemenea, cînd manipularea bunurilor s-a făcut în colectiv, de către mai mulți angajați sau chiar în schimburi succesive, fără predare de gestiune între ele și nu se poate determina partea de vină a fiecăruia în cauzarea prejudiciului, acoperirea acestuia se va face ca mai sus, luîndu-se în considerație, însă, și timpul servit de la ultima inventariere (Aliniatul 3, art. 24 din regulament). Dăm textul :

Art. 24 din Regulament — Capitolul V „Răspunderi".

---

[1] Infracțiuni contra avutului obștesc, Ed. Acad. R.P.R., București, 1963, p. 127—128.

[2] Regulamentul privind angajarea, drepturile și răspunderea gestionarilor de bunuri materiale din organizațiile socialiste, aprobat prin H.C.M. nr. 463/1960.

„Daunele aduse organizaţiilor socialiste de către gestionar asupra bunurilor din gestiunea sa vor fi acoperite de către acesta în întregime.

Cînd paguba a fost produsă de gestionar, împreună cu unul sau mai mulţi angajaţi ai organizaţiei socialiste păgubite şi partea de culpă a fiecăruia nu poate fi determinată, recuperarea pagubei se face integral de la cei în cauză, în cote proporţionale cu cîştigul din muncă al fiecăruia pe ultimele 3 luni, iar pentru cei care nu mai sînt salariaţi, proporţional cu cîştigul mediu realizat în ultimele 3 luni de serviciu.

În cazul cînd manipularea bunurilor materiale se face în colectiv de către mai mulţi angajaţi sau în schimburi succesive, fără predarea de gestiune între schimburi şi partea de culpă a fiecăruia nu poate fi determinată, recuperarea pagubei se va face integral în cote proporţionale cu cîştigul mediu din muncă al fiecăruia pe ultimele 3 luni, precum şi cu timpul servit de la ultima inventariere, de fiecare, în gestiunea la care s-a produs paguba".

Prevederile aliniatelor 2 şi 3 de mai sus se aplică numai în cazul în care fapta generatoare de pagubă nu are caracter penal.

Repararea pagubelor pricinuite se face pe baza dispoziţiei de reţinere a despăgubirilor din salariul angajatului care a produs pagube. Această dispoziţie de reţinere din salariu se dă de cel care angajează, în termen de 30 de zile de la data cînd acesta a luat cunoştinţă de producerea pagubei, potrivit articolului 69 C. M.

Dispoziţia de reţinere trebuie să fie motivată, arătîndu-se în ce anume constă paguba, care este valoarea ei, cuantumul despăgubirii, precum şi termenul în care să poată fi contestată.

Salariatul împotriva căruia s-a emis o dispoziţie de reţinere, se poate adresa, în termen de 30 de zile de la comunicarea dispoziţiei, organelor competente după indicaţiile art. 69 C. M. Organul de jurisdicţie poate suspenda executarea dispoziţiei de reţinere, în cazuri bine motivate.

EVALUAREA PAGUBELOR

Farmacistul-diriginte, în calitatea sa de conducător şi în acelaşi timp de răspunzător direct de gestiune (gestionar), este obligat să păstreze şi să completeze, conform normelor legale în vigoare, documentele cu privire la operaţiile din gestiunea sa şi să înregistreze, la timp, în evidenţa tehnic-operativă, operaţiunile de primire şi ieşire a valorilor materiale. În caz de distrugere cu rea credinţă a actelor de evidenţă privind avutul obştesc, în scopul însuşirii unor bunuri materiale, se consideră delapidare.

Evidenţa, fiind corect ţinută, ajută — prin confruntarea datelor sale cu realitatea — la stabilirea şi evaluarea pagubelor.

Evaluarea pagubelor aduse avutului obştesc se face potrivit decretului 220/1960 astfel:

Prin art. 1 al sus-menţionatului decret s-a dispus ca valoarea pagubelor cauzate, atît avutului obştesc, cît şi prin alte fapte ilicite sau prin fapte pentru care răspunderea materială a angajaţilor se sta-

bilește potrivit legislației muncii și se calculează conform prevederilor acestui decret.

Bunurile sînt împărțite în 4 categorii :

1. Bunuri care au prețuri de vînzare cu amănuntul legal stabilite, iar paguba se calculează luîndu-se ca bază aceste prețuri.

2. Bunuri care nu au prețuri de vînzare cu amănuntul, ci cu ridicata și valoarea pagubei se stabilește în baza acestor prețuri sau în baza prețurilor de contractare sau achiziție, cărora li se aplică coeficienții prevăzuți de anexa 1 a H.C.M. nr. 1 505/1960.

3. Bunuri semifabricate la care valoarea pagubei se stabilește, fie luînd ca bază de calcul prețul cu amănuntul al produsului finit, fie prețul calculat pe temeiul coeficienților prevăzuți în anexa 1.

4. Bunuri ce nu au nici un fel de prețuri stabilite. La acestea valoarea pagubei se va calcula de la caz la caz, dar paguba cauzată va trebui integral evaluată.

În cazul în care în farmacie un bun a fost deteriorat sau degradat, art. 5 din Decretul 220/1960 arată că în acest caz valoarea pagubei trebuie să fie egală cu valoarea materială necesară pentru recuperarea în stare inițială a bunului degradat.

Este bine cunoscut că *răspunderea materială* nu este singura cale de apărare a avutului obștesc, deoarece numai prin existența ei, infracțiunile nu ar fi în descreștere, întrucît cel ce gestionează bunuri ale proprietății socialiste ar fi mai ușor tentat să-și însușească, într-un fel sau altul, ceea ce nu-i aparține, știind că, în caz de descoperire, va fi pus în situația, pur și simplu, de a repara material dauna, adică numai de a plăti paguba pricinuită. Dreptul nostru socialist însă are un deosebit rol în legătură cu apărarea avutului obștesc și o sarcină importantă în acest sens o are și dreptul penal.

Dreptul penal constituie, în condițiile actuale, în țara noastră, un puternic mijloc de educare, privind apărarea, întărirea și dezvoltarea avutului obștesc, deoarece cu ajutorul mijloacelor sale (acțiunea de prevedere, de reprimare și de educare) contribuie la asigurarea proprietății socialiste.

Trebuie însă reținut faptul că dreptul penal are un rol ajutător nicidecum principal în apărarea proprietății socialiste, în sensul că el intervine numai atunci cînd celelalte mijloace extrajuridice sau chiar juridice, dar nepenale, au fost — prin aplicarea lor — neeficace împotriva celor care au în grija lor bunurile proprietății socialiste de stat sau cooperatiste.

Răspunderea penală a angajatului intervine numai atunci cînd fapta de încălcare a îndatoririlor sale prezintă astfel de periculozitate socială, încît este incriminată, ca infracțiune, de normele de drept penal.

În ceea ce privește sfera infracțiunilor care pot aduce o pagubă avutului obștesc, nu este limitată numai în prevederile art. 536 C. P., adică numai la cele cîteva infracțiuni și anume : infracțiuni îndreptate contra proprietății socialiste (avut obștesc), adică infracțiunile de furt, înșelăciune, abuz de încredere, distrugere sau degradare, ci și la faptele care, prin comiterea lor, aduc atingerea (pagube) avutului obștesc ; fie că este vorba de infracțiuni care aduc un pericol public,

fie de alte infracţiuni păgubitoare avutului obştesc sau sănătăţii publice.

Totuşi, pentru că practica vieţii ne arată că, deşi puţine la număr, încă mai există astfel de infracţiuni, subliniem, în mod deosebit, cauzele cele mai frecvente care generează aceste infracţiuni şi cum pot fi înlăturate.

Căutînd cauzele care încă mai generează aceste fapte, constatăm că acestea apar prin faptul că se mai găsesc unele rămăşiţe ale claselor exploatatoare care nu au evoluat o dată cu majoritatea societăţii şi care mai păstrează, în conştiinţa lor, năravuri şi obiceiuri ale trecutului, respectiv rămăşiţe ale vechii educaţii burgheze de a acapara, înşela etc. O mentalitate nu se poate schimba peste noapte şi de aceea unele rămăşiţe ale trecutului încă mai dăinuiesc în conştiinţa unor oameni mult timp, acesta fiind şi motivul pe care îl putem considera drept cauză principală a infracţiunilor care aduc pagubă avutului obştesc.

Nu trebuie, totuşi, să trecem cu uşurinţă şi peste unii factori care, deşi nu provoacă direct pagube avutului obştesc, dar creează unele condiţii, care, deseori, uşurează comiterea infracţiunilor şi este bine să ne oprim şi asupra acestora.

Printre aceste cauze subliniem lipsa atenţiei şi superficialitatea cu care sînt alese cadrele şi în special cele care administrează sau gestionează bunuri din avutul obştesc. De asemenea, lipsa de pregătire a cadrelor care sînt chemate să îndrume şi să controleze la timp activitatea celor care gestionează sau lipsa ţinerii unei corecte evidenţe precum şi lipsa controlului la timp s-au făcut cu superficialitate.

O cauză des întîlnită poate fi amintită — neglijenţă în serviciu — care, deşi nu are la bază intenţia de a păgubi unitatea respectivă, totuşi, prin existenţa sa, cît şi a cauzelor mai sus amintite, constituie, pentru avutul obştesc, un pericol.

În scopul înlăturării oricărora din infracţiunile şi cauzele susamintite, este bine să se ducă o permanentă luptă de combatere şi lichidare a acestora, pe de o parte printr-o serie de măsuri organizatorice care îngrădesc unele tendinţe nesănătoase, iar pe de alta prin munca de educaţie în spiritul moralei socialiste, care învaţă pe om cum să apere, să întărească şi să dezvolte avutul obştesc.

Rolul principal în înlăturarea acestei cauze îl are, astăzi, în primul rînd, şcoala. Învăţămîntul nostru de toate gradele împleteşte permanent procesul instructiv cu cel educativ într-un tot unitar, astfel încît educaţia făcută elevilor şi studenţilor noştri este îndreptată către respectul faţă de muncă, cinste, corectitudine, disciplină şi dragoste faţă de profesiunea aleasă.

Procesul de educaţie, însă, nu se termină în şcoală, ci el se continuă şi în afara şcolii, în colectivul de muncă. Colectivele socialiste de muncă au o puternică influenţă în educarea celor care încă nu şi-au format o trăsătură a caracterului lor şi acţionează ca adevăraţi „pedagogi şi educatori colectivi" în vederea înlăturării trăsăturilor negative care apar.

Acţiunea educativă a colectivului nu exclude însă opera de autoeducare, pe care fiecare trebuie s-o întreprindă cu sine însuşi. Edu-

cația comunistă înseamnă autoeducarea oamenilor muncii în lupta lor comună, în munca lor comună pentru construirea și desăvîrșirea noii societăți.

Uriașa muncă educativă desfășurată de partid, de sindicate, organizații obștești și tineret cultivă trăsături noi în conștiința oamenilor muncii, dezvoltă atitudinea înaintată față de muncă, față de proprietatea obștească și față de societate.

În acest sens, în rezoluția Congresului al IX-lea al P.C.R. se arată că „Organele și Organizațiile de partid trebuie să intensifice munca politică de masă pentru formarea omului nou, însuflețit de idealurile nobile ale socialismului, de principiile moralei comuniste, cu un larg orizont cultural. În această muncă, un rol important revine organizațiilor de masă și obștești, instituțiilor de artă și cultură, care trebuie să-și îmbunătățească substanțial activitatea educativă".

Astăzi, cînd în patria noastră se desăvîrșește construirea socialismului, cînd tot ceea ce se construiește este pentru binele omului, atitudinea fiecăruia față de bunul obștesc trebuie să fie de a-l apăra, păstra și dezvolta, întrucît numai în acest mod se dă dovadă de o înaltă ținută morală, de o nouă conștiință.

Prin efortul conștient în îndeplinirea sarcinilor disciplinei liber-consimțite, prin apărarea proprietății socialiste și prin respectarea legalității populare, fiecare dintre noi contribuie la realizarea măreței sarcini de desăvîrșire a construcției socialismului în țara noastră.

Articol intrat în redacție la 12.X.1965.

Indicele de clasificare: 614.27

C O N G R E S E

Cel de al XXV-lea Congres internațional de științe farmaceutice

Acest Congres organizat de F.I.P. s-a ținut la Praga între 24 și 28.VIII.1965, sub patronajul președintelui R.S.C. Antonin Novotny.

Renumita sală „Rudolfinum" a constituit un cadru solemn pentru această manifestare profesională.

Peste 1 200 de delegați din 32 de țări au participat la lucrările acestui Congres. Printre participanți au fost și profesori de la Facultățile de farmacie din țara noastră, precum și farmaciști delegați ai U.S.S.M., Ministerului chimiei, institutelor de cercetări sau pe cont propriu.

Congresul a fost deschis de către prof. Mr. St. Skramovscky, președintele Societății de farmacie a Societății medicale cehoslovace „J. Ev. Purkyne". La ședința de deschidere au participat Ministrul sănătății, R.S.C., dr. Josef Plojhar, Ministrul culturii și instrucțiunii publice, dr. Cestmir Cisar, președintele F.I.P. Sir Hugh Linstead și președintele Secției științifice a F.I.P., prof. Marcel Guillot. Dr. Josef Plojhar, salutînd congresul, a dat citire scrisorii adresate de către Președintele R.S.C. Antonin Novotny.

Lucrările congresului s-au desfășurat în simpozioane și pe secții în sălile Facultății de drept.

Simpozioanele au avut următoarele teme:

a) Cardioglicozizi.
b) Identificarea medicamentelor chimic definite.
c) Presa și documentația farmaceutică.
d) Raționalizarea aparaturii și instalațiilor din farmacie.
e) Aspecte ale activității farmaciilor din spital.

În cadrul acestor simpozioane au fost prezentate un număr de 10 referate. Cu deosebit interes au fost urmărite noile rezultate privind cercetările fitochimice asupra diverselor specii de Digitală, relații între activitate și structură a compușilor cardioactivi, metode practice de identificare rapidă a medicamentelor și materiilor prime la nivelul farmaciilor și a industriei, precum și identificarea substanțelor medicamentoase din preparatele farmaceutice și din sistemele biologice.

În cadrul simpozionului de presă și documentație, s-a subliniat importanța informării științifice prin presa de specialitate, ca un ajutor deosebit de cunoaștere a realizărilor în domeniul medicamentului, la nivel mondial.

Un interes deosebit au prezentat pentru farmaciștii practicieni referatele privind dotarea farmaciilor cu aparatură și instalații corespunzătoare, pentru prepararea soluțiilor injectabile, a soluțiilor oftalmice, a aparaturii de control și a ambalajelor necesare pentru conservarea și prezentarea preparatelor.

În continuare, lucrările s-au desfășurat pe următoarele secții: chimie farmaceutică, chimie analitică, farmacie galenică și tehnologie industrială, plante medicinale și biologie.

În secția de chimie farmaceutică au fost abordate probleme de cercetare fundamentală ca structură, rezonanță, precum și sinteza diverselor produse cu

acţiune medicamentoasă, cu baze purinice, anesteziei locale, substanţe de contrast, produşi piridinici, metiluracil, derivaţi de chinoxalină, de fenotiazină, degradări microbiologice de steroizi etc.

În cadrul Secţiei de chimie analitică, s-au abordat în special metode rapide de identificare a substanţelor medicamentoase prin spectrofotometrie, microculometrie, polarografie şi în special cromatografie. Au mai fost prezentate metode de identificare şi dozare fotometrică a E.D.T.A., micrometodă pentru dozarea potasiului în preparatele farmaceutice etc. În cadrul acestei secţii, cercetătorii din ţara noastră au prezentat 5 comunicări (4 de sinteză şi una de analiză). Un interes deosebit au prezentat cele 3 comunicări privind substanţele cu o eventuală activitate citostatică susţinute de F. Gagiu şi colab. şi de Cristescu, Cilianu şi colab.

Un număr mare de participanţi au audiat cu mult interes cele 33 de comunicări prezentate în cadrul secţiei de farmacie galenică şi tehnologie industrială. Temele abordate s-au referit la majoritatea formelor galenice, aducîndu-se contribuţii de seamă la metodele noi de preparare, de control şi conservare, în vederea îmbunătăţirii calităţii acestor forme. Astfel, s-a abordat problema soluţiilor injectabile, a calităţii pe care trebuie s-o îndeplinească materialul vitros, prezentîndu-se un aparat optic pentru decelarea impurităţilor. Au fost prezentate metodele şi aparatura raţională care permite prepararea soluţiilor oftalmice şi a emulsiilor. Au mai prezentat interes şi comunicările privind metodele de determinare a resorbţiei diferitelor substanţe medicamentoase din diferitele baze de unguente. În ceea ce priveşte comprimatele, s-au preconizat noi metode pentru decelarea defectelor lor, insistîndu-se asupra rolului jucat de substanţele ajutătoare în procesul de fabricaţie. Comunicările privind teoria solubilizării şi a stabilităţii substanţelor medicamentoase în soluţii, precum şi asupra rolului zincului cedat de dopurile de cauciuc în soluţiile de dextran au suscitat un interes deosebit.

În această secţie cercetătorii români au prezentat 4 comunicări privind prepararea unor unguente de protecţie (prof. C. Popescu şi colab.), stabilitatea şi resorbţia unor cristale de hormoni din suspensii apoase pentru uz parenteral, comprimate cu acţiune retard şi noi forme galenice destinate terapiei infantile. Ultimele două comunicări prezentate de M. Medianu şi prof. V. Ciocănelea au suscitat interes şi discuţii.

Numărul mare de lucrări (45) prezentate în cadrul secţiei de plante medicinale au demonstrat preocuparea diferitelor colective pentru acest domeniu de cercetare. Lucrările prezentate în cadrul acestei secţii s-au caracterizat prin folosirea celor mai moderne metode de izolare şi dozare a diferitelor principii active din plantele medicinale. Lucrările prezentate s-au ocupat cu determinarea structurii unor alcaloizi, cu izolarea principiilor activi din *Rutha graveolus*, precum şi a alcaloizilor din grupa ergotoxinei, cu studiul unor glucozizi cardiotonici din Eripsinum, Urginea etc., cu formarea principiilor activi din *Claviceps purpurea*, precum şi cu metodele de dozare a uleiurilor eterice, capsicinei etc.

Printre lucrările prezentate în Secţia de biologie s-au evidenţiat 3 comunicări aparţinînd cercetătorilor români. Lucrările prezentate în această secţie au dezbătut probleme privind purificarea diferitelor enzime, obţinerea şi purificarea produselor din ser şi sînge, metode biologice de evaluare a activităţii glucozizilor cardiotonici, preparatelor din *Rutha graveolus* a diferitelor derivate de theofilină etc.

Colectivul condus de prof. Ionescu Stoian a prezentat metode pentru prepararea plasminogenului uman şi bovin cu un grad ridicat de puritate, iar colectivul condus de prof. G. Racz a prezentat cîteva plante medicinale, cu acţiune diuretică utilizate în medicina populară din ţara noastră. Colectivul condus de A. Botez a prezentat contribuţiile la evaluarea cardiotoxicităţii perfuziilor.

Cu ocazia congresului, participanţii au avut ocazia să viziteze institutele de cercetări pentru droguri naturale şi cel de cercetări chimico-farmaceutice.

Produsele cele mai noi ale industriei de medicamente cehoslovace au fost prezentate în cadrul unei expoziţii.

Prin materialul prezentat, cît şi prin organizarea sa, acest congres a constituit încă o dovadă a capacităţii de creaţie a celor care muncesc în domeniul practicii şi ştiinţelor farmaceutice.

V. Ciocănelea, I. Voiculescu

DIN ACTIVITATEA SECȚIILOR DE FARMACIE ALE FILIALELOR U.S.S.M.

Filiala Iași

Ședința din 27.I.1965

1. *N. Oiță*: „Agenți cationici tensioactivi cu acțiune germicidă".
2. *L. Enescu*: „Acțiunea compusului 4-sulfonamido-3 metilfenoximetilimidazolidină în hipertensiunea acută experimentală".
3. *S. Ciulei*: „Prioritatea farmacistului român I. Huzum asupra metodei de preparare a extractelor prin fermentare".

Ședința din 17.II.1965

1. *El. Surdeanu*: „Suspensiile în practica farmaceutică" (referat general).
2. *Al. Pastia, C. Mardare, N. Ioniță*: „Aspecte cu privire la toxicologia Meprobamatului".
3. *S. Ciulei*: „120 de ani de la nașterea farmacistului S. Konya (1845—1940)".

Ședința din 31.III.1965

1. *Minodora Cafencu*: „Cromatografia și aplicațiile sale în farmacie".
2. *E. Bîlbîie, M. Cafencu, E. Grigorescu*: „Identificarea rapidă a tetraciclinelor la nivelul mesei de analiză".

Ședința din 27.IV.1965

1. *Iulia Lupașcu*: „Introducerea medicamentelor în nomenclator".
2. *Al. Pastia, N. Ioniță*: „Aspecte din toxicologia Meprobamatului (Nota 2)".
3. *S. Ariton, C. Simionescu*; „Conținutul de nitrați în unele ape de fîntînă din cîteva localități din Raionul Iași și posibilitățile de intoxicare la copii".
4. *M. Cotrău, S. Freund, G. Cumpănă*: „Nomogramă pentru convertirea concentrațiilor toxicilor atmosferici din p.p.m. în mgl aer".

Ședința din 19.V.1965

1. *Costanța Murgescu*: „Probleme asupra conservării medicamentelor în țara noastră".
2. *Constanța Murgescu, V. Caciurea, A. Sovietov*: „Contribuții la studiul stabilității apei oxigenate în condiții de temperatură".
3. *S. Freund*: „Nomogramă pentru calculul diluțiilor".

Filiala Oltenia

Subfiliala Craiova

Ședința din 31.I.1965

1. *Prof. Gh. Ciogolea*: „A 15-a sesiune a «Zilelor farmaceutice franceze»".
2. *Gr. Constantinescu*: „Noutăți în citologia vegetală, cu aplicații la controlul medicamentelor".

Şedinţa din 30.III.1965

1. *Elena Pătrăşcanu* : „Perfuzia cu amidazină".
2. *Ecaterina Căciulescu, Speranţa Creţu, Natalia Coifan, Corina Călin, Elena Sorescu* : „Asupra unor accidente şi incidente ale terapiei medicamentoase la copii".
3. *Alexandrina Tolea, A. Dobrescu, I. Eremia, I. Tolea* : „Aplicaţia terapeutică a coloranţilor în unguente în dermatologie".

Şedinţa din 29.IV.1965

1. *Ana Dan* : „Sterilizarea antibioticelor cu radiaţii γ".
2. *Alexandrina Tolea* : „Substanţe fotoprotectoare, întrebuinţate în dermatologie".

Şedinţa din 31.V.1965

1. *S. Singer, I. Singer* : „Istoria chimiei".
2. *N. Zahacinschi, Maria Zahacinschi* : „Medicaţia anticoagulantă actuală".

Şedinţa din 24.VI.1965

1. *N. Zahacinschi, Angela Berilă* : „Medicamente cu acţiune prelungită".
2. *Felicia Marinescu* : „Medicamente româneşti ganglioplegice".

Filiala Suceava

Subfiliala Suceava

1. *Rodica Pavel* : „Despre formele farmaceutice din F.R., ed. a VIII-a".
2. *Natalia Antonovici* : „Organizarea muncii în unităţile farmaceutice".
3. *Cezara Oniga* : „Prelucrarea şi discutarea a 10 formule care prezintă dificultăţi în practica farmaceutică".
4. *B. Alpern* : „Istoricul glucozizilor cardioactivi".

Subfiliala Vatra-Dornei

1. *Adela Blechner* : „Acizii ribonucleici şi rolul lor biologic".
2. *Valeria Sutău* : „Derivaţi purinici şi reacţiile lor de identificare".
3. *Rica Katz* : „Derivaţi medicamentoşi de Fenotiazină".
4. *Ana Iacoban* : „Despre infuzii şi decocturi".

Subfiliala Fălticeni

1. *M. Schor* : „Medicamente cu acţiune reactivă asupra sistemului neurovegetativ".
2. *Z. Sachs* : „Despre tehnica farmaceutică aplicată în Farmacia nr. 13, Fălticeni".
3. *S. Rosenberg* : „Rezolvarea practică a unor cazuri de incompatibilităţi la masa de receptură a Farmaciei nr. 13, Fălticeni".

Subfiliala Dorohoi

1. *S. Segal* : „Vitaminele din punct de vedere chimic şi farmacodinamic — avitaminoza".
2. *Rosa Marcovici* : „Uscarea şi păstrarea plantelor medicinale, conservarea şi ferirea lor de dăunători".
3. *Elena Nichifor* : „Despre unele incompatibilităţi farmaceutice".
4. *F. Haifler* : „Generalităţi despre conservarea medicamentelor".

Subfiliala Botoşani

1. *I. Mann* : Cîteva probleme de conservare a medicamentelor".
2. *Eugenia Ionescu* : „Prepararea unguentelor oftalmice".
3. *I. Mann* : „Despre medicamente cu acţiune prelungită".

Subfiliala Rădăuţi

1. *V. Ernt*: „Contribuţii la tehnica preparării soluţiilor injectabile în farmacie şi conservarea acestor soluţii".

Filiala Galaţi

Subfiliala Galaţi

1. *Alina Bindea*: „Incompatibilităţile antibioticelor".
2. *Melania Ursache*: „Organizarea punctelor farmaceutice de gradul II".
3. *Gh. Popa, E. Pavel*: „Substanţe tensioactive în practica recepturii".
4. *Conf E. Grigorescu*: „Biogeneza principiilor active".

Subfiliala Brăila

1. *C. Flandra*: „Noi vitamine din grupul B, utilizate în terapeutică".
2. *V. Stănescu*: „Preparate cu corticoizi".
3. *C. Rarinca*: „Noţiuni mai importante cu privire la soluţii şi insolubilităţi".
4. *P. Serafimov*: „Studiul unor probleme asupra monografiilor F.R., ed. a VIII-a".
5. *E. Teodoru*: „Tween-uri".
6. *M. Popescu*: „Prepararea soluţiilor sterile la Farmacia Spitalului nr. 1 — adulţi, Brăila".
7. *M. Filip*: „Coline".
8. *Angela Veneri*: „Norme de calitate pentru soluţiile injectabile după F.R., ed. a VIII-a".
9. *P. Serafimov*: „Comunicare asupra celui de al II-lea Simpozion regional de farmacie de la Constanţa".
10. *Valentina Stănescu*: „Rezolvarea unor prescripţii medicale".

Subfiliala Focşani

1. *A. Penu*: „Chimioterapia şi antibioterapia modernă a tuberculozei".
2. *Lucia Dimitriu, P. Munteanu*: „Medicamente diuretice şi antidiuretice".
3. *F. Radu*: „Aspecte clinice ale hipertensiunii arteriale".
4. *I. Idelovici, F. Scorţeanu*: „Mecanismul de acţiune al medicamentelor vasodilatatoare şi hipotensive".
5. *Chira Grigorică, J. Bernstein*: „Anestezice locale şi generale".
6. *P. Dranga, Florica Covaci*: „Acţiunea şi structura chimică a medicamentelor antidiabetice".
7. *P. Munteanu*: „Medicamente cardiotonice".

Subfiliala Tecuci

1. *Gh. Macanic*: „Analiza formelor medicamentoase la masa de analiză".
2. *Sultana Galeriu*: „Medicamente oftalmice".
3. *Silvia Lupaşcu*: „Medicaţia diuretică în lumina cunoştinţelor actuale".
4. *D. Marcus*: „Tensioactive folosite în receptură".
5. *S. Bunea*: „Derivaţii acidului paraaminosalicilic".

Filiala Ploieşti

Subfiliala Rîmnicu Sărat

Şedinţa din 19.II.1965

1. *Livia Banu*: „Medicamente cardiotonice".
2. *R. Constantinescu*: „Consideraţii asupra formării depozitelor la unele extracte şi tincturi vegetale".

Şedinţa din 26.III.1965

1. *S. Torjescu*: „Posologia medicamentelor".
2. *R. Constantinescu*: „Farmacodinamia unor substanţe medicamentoase în amestecuri".

Şedinţa din 2.IV.1965

1. *S. Torjescu*: „Efecte secundare în antibioterapie şi cortizonoterapie".
2. *R. Constantinescu*: „Antibiotice cu acţiune antitumorală".

Subfiliala Sinaia

Şedinţa din 29.I.1965

1. *Florenţa Florescu*: „Reacţii medicamentoase cutanate".
2. *Laura Staicovici*: „Lysozinul".

Şedinţa din 19.II.1965

1. *Sofia Tulea*: „Vitamina E".
2. *Laura Staicovici*: „Evoluţia sulfamidoterapiei moderne".

Şedinţa din 19.III.1965

1. *Laura Staicovici*: „Evoluţia diureticelor moderne".

Subfiliala Ploieşti

Şedinţa din 15.I.1965

1. *Gh. Constantinescu*: „Descompunerea soluţiilor de glucoză prin sterilizare".

Şedinţa din 19.II.1965

1. *L. Scarlat, Aurelia Mociorniţă*: „Aloe, noi aspecte farmacologice".
2. *Nina Nistorică*: „Aerosoli medicamentoşi".

Şedinţa din 19.III.1965

1. *Bertha Săvescu*: „Unguente cu antibiotice".
2. *C. Cocea, Elena Constantinescu, Georgeta Cocea*: „Substituenţi sintetici macromoleculari ai plasmei".

Şedinţa din 16.IV.1965

1. *Nina Nistorică*: „Reguli practice la prepararea colirelor".
2. *Elvira Stoianovici*: „Medicamente ataractice".

Şedinţa din 25.V.1965

1. *Virginia Mihail, E. Pangrati*: „Privire critică asupra preparării soluţiilor sterile în oraşul Ploieşti".
2. *Aurora Andreescu*: „Chinidina şi procainamida — medicamente antiaritmice şi antifibrilatoare".

Şedinţa din 25.VI.1965

1. *Elena Georgescu, Gh. Constantinescu*: „Farmacologia medicamentelor hemostatice".

Filiala Braşov

Subfiliala Braşov

Şedinţa din ianuarie

1. *Stela Călinescu*: „Corectivi ai gustului pentru produsele farmaceutice".
2. *A. Rothbächer*: „Cineolul şi limonenul, componenţi ai oleului de mentă românesc".

Şedinţa din februarie

1. *Elena Ţîrlea*: „Enzimele din sînge, folosite în terapeutică".

Ședința din martie

1. *A. Andriasatos*: „Prepararea soluției injectabile".
2. *Șt. Csutack*: „Cîteva date referitoare la tratamentul astmului cu comprimate antiosmotice elaborate de farmacia Spitalului «Sf. Gheorghe»".

Ședința din aprilie

1. *Maria Dîmboiu, C. Drugescu*: „Schimbători de ioni naturali și sintetici și utilizarea lor în farmacie".
2. *St. Csutack și colab.*: „Observații clinice-radiologice în legătură cu bronhografiile executate cu sulfat de bariu".
3. *Elena Țîrlea*: „*Inula nelenium*".

Ședința din mai

1. *Georgeta Dumitrescu*: „Chimioterapia cancerului".
2. *Elena Glovațchi*: „Incompatibilități ale unor substanțe tensioactive".

Ședința din iunie

1. *B. Mihăescu*: „Hipotensiunea boală și tratament".
2. *C. Crișan*: „Holozidele și în special poliuronidele".

Subfiliala Sibiu

Ședința din 22.I.1965

1. *M. Crișan*: „Romazulanul și posibilitățile lui de înlocuire".
2. *Vasilica Stoia*: „Hormonii cu structură peptidică (I)".

Ședința din 18.III.1965

1. *M. Crișan*: „Aplicăm homeopatia în farmacie uneori fără să știm".
2. *Al. Czitter*: „Două preparate românești întrebuințate în chimioterapia tuberculoasă".
3. *Viorica Petrașcu*: „Considerații asupra produsului românesc Meprobamat".

Subfiliala Făgăraș

Ședința din 12.I.1965

1. *E. Ionescu*: „Hidrocortizonul în tratamentul antireumatic.

Ședința din 9.II.1965

1. *O. Manea*: „Glandele suprarenale".

Ședința din 6.IV.1965

1. *G. Maier*: „Organizarea farmaceutică".
2. *A. Lux*: „Inhibitori ai monoaminoxidazei".

Ședința din 6.V.1965

1. *O. Oanță*: „Folosirea carbaxinului ca adjuvant în tratamentul cancerului".
2. *I. Timofte*: „Determinarea suprafețelor și obiecelor contaminate cu substanțe radioactive".

Subfiliala Mediaș

1. *A. Rădulescu*: „Despre pectine".
2. *Suzana Vîntu*: „Substanțe cancerigene și substanțe anticancerigene".
3. *R. Pesta*: „Siliconele și utilizarea lor în practică".

Subfiliala Sf. Gheorghe

Ședința din 10.I.1965

1. *Edith Bartos* : „Hormonii".

Ședința din 20.III.1965

1. *Olga Bartha* : „Detergenții".
2. *Șt. Csutack* : „Despre comprimate antiastmatice elaborate în Farmacia 113, Sf. Gheorghe".

Subfiliala Sighișoara

1. *W. Weber* : „Unele aspecte ale sintezei de medicamente".
2. *El. Ațeleanu* : „Hormonii de creștere".
3. *D. Totescu* : „Soluții extractive apoase".
4. *Lucreția Spîrlea* : „Controlul calității medicamentului".

POLIMERII CA MATERIAL DE DRAJEFIERE FARMACEUTICĂ, I. PREPARARE ŞI PROPRIETĂŢI,

L. C. Lappas, W. M. McKeehan, J. Pharm. Sci., 1965, nr. 54, p. 176

Drajeurile enterosolubile sînt drajefiate, de obicei, cu grăsimi, ceruri şi derivaţi de celuloză. Substanţa activă din aceste drajeuri este cedată în funcţie de timp, pH, acţiune enzimatică sau alţi factori fizico-chimici care intervin în organism. În general se poate constata că substanţele active nu sînt cedate şi absorbite în tractul gastrointestinal. Un factor important în absorbţia medicamentelor din drajeurile enterosolubile este stratul de drajefiere care are o comportare neuniformă. Din acest motiv, este necesar să se studieze filme care să se dizolve în mod sigur la pH limită din tractul gastrointestinal şi să se stabilească metode de control care să permită comportarea acestor filme în condiţiile de pH şi umiditate din organism.

Autorii au realizat esteri ai unor copolimeri de anhidridă maleică, urmărind proprietăţile lor, în ceea ce priveşte solubilizarea la diferite pH, absorbţia umidităţii, cedarea umidităţii, stabilitatea la încălzire, capacitatea de a forma filme şi toxicitatea.

Solubilitatea creşte liniar cu pH şi cu numărul de atomi de carbon ai esterului ; absorbţia umidităţii, respectiv hidrofobicitatea relativă prezintă un mers invers, fiind mai mică la compuşii cu un număr de atomi de carbon mai mare. Stabilitatea fizică şi chimică la 20 şi 50° este bună, atît în stare uscată, cît şi în soluţii. Toxicitatea, experimentată pe diferite animale, arată un coeficient de 2—10 g/kg cu Dl_{50}. Filmele care se formează pe drajeuri sînt transparente şi rezistente.

S. Sichitiu

INFLUENŢA UNOR EXCIPIENŢI ÎN PREPARATE FARMACEUTICE CU CĂRBUNE ACTIV ASUPRA CAPACITĂŢII DE ADSORBŢIE A CĂRBUNELUI,

W. Wisniewski, D. Szretter, Acta Pol. pharm., 1965, nr. 12, p. 37

Pentru prepararea granulatelor şi comprimatelor de cărbune activ este necesar să se recurgă la diferiţi excipienţi. Pentru a stabili influenţa acestor excipienţi asupra capacităţii de absorbţie a cărbunelui din preparat, comparativ cu aceea iniţială a cărbunelui, s-au preparat granulate cu mucilagiu de amidon 5%, sirop de zahăr, mucilagiu de gumă arabică şi de tragacantă 2%. Comprimatele au fost preparate din granulate cu sirop de zahăr. Activitatea cărbunelui a fost determinată prin adsorbţia stricninei într-o soluţie 1%. Capacitatea de adsorbţie a granulelor preparate cu mucilagiu de amidon este cu 6,45—12,9% mai scăzută decît a cărbunelui. Descreşterea în capacitatea de adsorbţie în granulatelor preparate cu mucilagiu de gumă este numai de 3,23%. Activitatea granulatelor şi comprimatelor preparate cu sirop de zahăr descreşte cu 35,81—38,71%.

Datele experimentale comparative sînt expuse în 3 tabele.

S. Sichitiu

MODIFICĂRI ÎN TIMPUL DE DEFORMARE A SUPOZITOARELOR LA PĂSTRARE, **L. Krowczynski**, Acta Pol. pharm., 1965, nr. 22, p. 149

Pentru a stabili modificările fizice ale diferiţilor excipienţi şi supozitoare la păstrare, mai ales timpul de deformare la 37°, important pentru cedarea şi acţiunea medicamentului, autorul urmăreşte pe unt de cacao, grăsimi semisintetice ca Witapsol şi *Massa Estarinum* ca şi pe polietilen glicoli ca atare, în amestec cu stearină sau pe supozitoare conţinînd diferite substanţe active, timpul de deformare la palpare, după 1 şi 2 ani.

Valorile experimentale găsite arată o creştere a timpului de deformare, care este în funcţie de baza de supozitor ca şi de natura şi cantitatea altor substanţe adăugate. În cazul supozitoarelor preparate cu diferite tipuri de *Massa Estarinum*, timpul de deformare creşte cu peste 100%, atingînd, de exemplu, pentru tipul A, 60 de minute (de la 12'34") după 2 ani. La untul de cacao şi tipurile experimentale de Witepsol, creşterea în timpul de deformare este de 50—70%. În excipienţi lipsiţi de acizi graşi ca Lasupol şi polietilenglicoli creşterile sînt minime, cu mici oscilaţii în plus sau în minus, cînd conţin şi substanţe active, încît, practic, se poate considera că timpul de deformare se menţine neschimbat chiar după 3 ani.

S. Sichitiu

STABILITATEA INJECŢIILOR DE CLORHIDRAT DE MORFINĂ ÎNFIOLATE SUB UN GAZ INERT, **Z. Sykulska, M. Gorycka**, Acta Pol. pharm., 1965, nr. 22, p. 133

Pentru prepararea şi stabilizarea soluţiilor injectabile de clorhidrat de morfină, s-a propus prepararea aseptică, filtrarea prin ultrafiltre, ajustarea la un pH acid, adăugarea de sulfit de sodiu, înfiolarea sub azot şi alte procedee în scopul evitării oxidării alcaloidului.

Autorii cercetează comportarea comparativă a soluţiilor de 1% clorhidrat de morfină înfiolate sub aer, azot industrial, azot purificat şi bioxid de carbon, sterilizate timp de 30 de minute la 100° şi urmărite în timp prin verificarea pH, coloraţiei, pierderii în morfină, cu formare de pseudomorfină. Soluţiile de morfină au fost păstrate comparativ 6 luni la 60° şi 10 luni la 37°, în scopul grăbirii unor eventuale descompuneri.

În soluţii păstrate la 60° infiolate sub aer, pH scade de la 5,3 la 4,5, apar coloraţii brune şi se dozează 4,6% pseudomorfină; sub azot purificat şi bioxid de carbon, în acelaşi interval de 6 luni, la 60°, pH şi coloraţia rămîn neschimbate şi nu se formează pseudomorfină. În soluţiile păstrate 10 luni la 37° sub aer, pH scade de la 5,3 la 4,8 şi se formează 2,3% pseudomorfină; sub azot şi bioxid de carbon nu apar modificări. Conservarea optimă este sub bioxid de carbon.

Se descrie metoda de dozare prin separarea morfinei pe coloană de oxid de aluminiu şi colorimetrare ca şi determinarea pseudomorfinei.

S. Sichitiu

CONSERVAREA SOLUŢIILOR STERILE DE CLORHIDRAT DE TETRACICLINĂ, **J. Breinlich**, Pharm. Ztg., 1965, nr. 110, p. 579

La sterilizarea soluţiilor de clorhidrat de tetracaină are loc o dedublare hidrolitică cu formare de dimetilaminoetanol şi acid butilaminobenzoic. Descompunerea este în funcţie, în primul rînd, de pH soluţiilor, de temperatură, parţial de concentraţie şi de timpul şi temperatura de conservare. De asemenea, o influenţă redusă o are şi lumina.

Într-o soluţie oftalmică sterilă de pantocaină avînd iniţial un pH = 5,6 sterilizată la 110°, s-a observat, după conservarea de 15 luni, separarea unor cristale mari, colorate în violet.

Pentru a determina natura descompunerilor, s-au preparat soluţii 2% clorhidrat de tetraciclină la diferite pH şi s-au sterilizat la 110° şi 120°, urmărind comportarea lor în timp. Soluţiile cu pH = 5,6, sterilizate la 110°, prezintă, după 15 luni, o descompunere de 16%; soluţii cu pH = 5,6, sterilizate la 120°, după 3 săptămîni, prezintă o descompunere de 12,5%; la pH = 5,6, sterilizate la 110°, după 10 săptămîni, 8%, iar la pH = 4, sterilizate la 110°, tot după 10 săptămîni, 4,5%. Ca produşi de descompunere s-au determinat acizii butilaminobenzoic şi p-aminobenzoic. Determinările componentelor s-au făcut spectrofotometric şi cromatografic.

Pentru prepararea soluțiilor, se recomandă un pH sub 5 și o limită de păstrare de 6 luni.

S. Sichitiu

ACȚIUNEA CONCENTRAȚIEI DE UREE ASUPRA SOLUBILIZĂRII IZOMERILOR ACIDULUI MONOHIDROXIBENZOIC, **D. M. Altwein, J. N. Delgado,** J. pharm. Sci., 1965, nr. 54, p. 603

Unele diferențe în acțiunea și proprietățile fizicochimice ale izomerilor acidului monohidroxibenzoic sînt datorite punților de hidrogen inter- și intramoleculare. Structura acidului salicilic, prin funcțiile hidroxil și carbonil, dă posibilități de interacțiune prin punți de hidrogen intramoleculare, pe cînd izomerii meta și para favorizează legături intermoleculare. Deoarece s-a stabilit că ureea poate da complecși cu oxitetracilina, benzocaina, sulfamidele, alcoolii din lanolină, chinoxalină, detergenți, derivați barbiturici și unii acizi aromatici, s-a studiat interacțiunea dintre uree și acizii orto, meta și parahidroxibenzoici, la temperatura de 25°,5 30°, 45°, urmărind — prin solubilizarea acizilor în concentrații diferite de uree — posibilitatea formării de complecși. Din datele experimentale, rezultă că acidul salicilic prezintă reactivitatea cea mai scăzută în ceea ce privește formarea de complecși cu ureea; pentru izomerul para, formarea de complecși cu ureea duce la o solubilitate crescută, compusul format fiind stabil; izomerul meta prezintă reactivitatea cea mai mare. În toate trei cazurile, complecșii formați ajută la solubilizarea acizilor. Concentrația necesară de uree pentru a favoriza solubilizarea este de 3 : 1 moli. Solubilizarea este în funcție de temperatură, stabilindu-se un anumit echilibru, peste care chiar la concentrații mai mari de uree, solubilitatea scade.

N. Stanciu

STABILITATEA CLORHIDRATULUI DE CLORTETRACICLINĂ ÎN PICĂTURI OFTALMICE, **H. Wasiak,** Acta Pol. pharm., 1965, nr. 22, p. 141

Soluții de clorhidrat de clortetraciclină în concentrații de 0,1—1%, preparate în prezență de borax, izotonizate cu clorură de sodiu, avînd pH = 7,6—8,4 au fost păstrate 7 zile la 4 și la 20° și dozat zilnic spectrofotometric, pentru a stabili comportarea lor.

La soluțiile păstrate la 20° se observă o inactivare rapidă a antibioticului, mai accentuată la soluțiile diluate 0,1%, care în 2 zile este de circa 50%, la soluții 1% circa 15%, iar în 5 zile de 75%, respectiv de 34%; la 4° aceleași soluții se inactivează, 8%, respectiv 1,3% în 2 zile și 18, respectiv, 3,8% în 5 zile. Inactivarea este însoțită cu modificări în aspectul fizic al soluției, colorației, ca și în curba de absorbție la 220 și 377 mμ. Determinarea spectrofotometrică permite urmărirea clortetraciclinei din soluție.

N. Stanciu

STUDIUL DIFUZIUNII A DOUĂ SULFAMIDE DIN BAZE DE UNGUENTE, **C. W. Whitworth, C. H. Becker,** J. pharm. Sci., 1965, nr. 54, p. 569

Absorbția substanțelor active din unguente prin piele este condiționată de o serie de factori fizico-chimici, printre care și natura excipientului în care sînt încorporate substanțele, solubilitatea substanțelor în excipient, coeficientul de difuziune a substanțelor prin excipient pînă la bariera pe care o formează pielea. În general, s-a putut stabili, experimental, că substanțele liposolubile sînt resorbite mai bine din excipienți grași decît cele hidrosolubile.

Autorii experimentează difuziunea printr-o membrană animală a sulfacetamidei și sulfatiazolului din vaselină și din grăsimea hidrogenată ca atare, în prezență de 1—10% sescviolat de sorbitan (Arlacel 83), care este un emulgator de tipul A/O și din amidon A/O, care conțin 20—40% apă. Paralel s-a urmărit și solubilitatea celor două sulfamide în apă și în excipienți. Sulfacetamida este solubilă 1 : 150 în apă; 0,09 mg%, în vaselină; 1,76 mg%, în vaselină cu 10% Arlacel 83; 4,73 mg%, în grăsime hidrogenată și 8,45 mg% în grăsime cu 10% Arlacel 83; sulfatiazolul, puțin solubil în vaselină și 0,86 mg% în grăsime hidrogenată, 17,14 mg, respectiv 19,95 mg%, în aceiași excipienți în prezență de 10% emulgator. Timpul de difuziune prin membrane a fost urmărit 6 ore, dozînd, la fiecare oră, sulfamida și trasînd curbele de difuziune. Datele ex-

perimentale obținute arată pentru sulfacetamidă o difuziune mai mare din grăsime decît din vaselină; în prezență de 5% emulgator, difuziunea este crescută. Din emulsii A/O difuziunea este mai scăzută decît din grăsimea anhidră și emulgator; sulfatiazolul difuzează mai bine din vaselină, vaselină și emulgator decît din grăsime. Difuziunea din emulsie este mai scăzută decît din vaselină.

Procesul de difuziune nu progresează proporțional cu creșterea concentrației sulfamidei de la 1—5%.

N. Stanciu

INTERACȚIUNEA COMPLEXĂ A AMIDONULUI CU UNELE SUBSTANȚE FARMACEUTICE, **W. Goudah, E. P. Guth.**, J. pharm., Sci., 1965, nr. 54, p. 298

Amidonul este un polimer natural, folosit în numeroase preparate farmaceutice. Deși la separarea amilazei de amilopectină se recurge la o reacție de formare de complecși semicristalini insolubili (butanol, nitropropan, nitrobenzen etc.), comportarea amidonului față de alte substanțe nu a fost cercetată. Pentru a stabili o eventuală interacțiune între amidon și unele substanțe folosite în farmacie pentru conservare, autorii au studiat comportarea amidonului în prezență de acizi organici și esteri ai unor acizi organici. Pentru a urmări formarea de complecși între componente s-a recurs la determinarea solubilității substanțelor în prezență de cantități crescînde de amidon (2—22%).

Din datele de solubilitate obținute se trage concluzia că între amidon și acid benzoic, acid *m* și *p*-hidroxibenzoic, acid p-aminobenzoic, p-hidroxibenzoat de etil, metil și propil și p-aminobenzoat de etil se formează complecși solubili; între amidon și acid salicilic se formează un complex insolubil, iar cafeina nu reacționează cu amidonul.

Mecanismul de formare a complexului se consideră că se datorește forțelor de atracție, punților de hidrogen, interacțiunii dipol-dipol și altor forțe.

Din punct de vedere farmaceutic, această interreacție cu conservanți este importantă, întrucît, prin formarea de complecși, acțiunea conservantă este scăzută.

N. Stanciu

STUDIUL SOLUBILITĂȚII DIFERIȚILOR BARBITURAȚI, **R. L. Sedan, A. G. Gennaro,** A. Osol. J. pharm. Sci., 1965, nr. 54, p. 215

Folosind barbiturați marcați (2 C^{14}), autorii, printr-o metodă adecvată, urmăresc solubilitatea la 25° în apă a 5 barbiturați obținînd următoarele valori:

Amobarbital	0,0583%
Aprobarbital	0,412%
Barbital	0,718%
Fenobarbital	0,128%
Dinbarbital	0,0638%

În prezență de clorură de sodiu, clorură de potasiu, bromură de sodiu, bromură de potasiu, se constată un efect de salefiere a barbituraților din soluție, care este calculat și variază, atît pentru fiecare sare în parte, cît și pentru fiecare barbiturat. Sărurile de sodiu au un efect de salefiere mai mare decît cele de potasiu și clorurile sînt mai active decît bromurile.

N. Stanciu

ELECTROSTATICA DE CURGERE A MATERIALULUI DE COMPRIMAT. I. APARATURĂ ȘI PREPARATE CU ACETAMINOFENONĂ, **G. Gold, B. T. Palermo,** J. pharm. Sci., 1965, nr. 54, p. 310

Prin pulverizarea la suprafața particulelor, apar sarcini electrostatice negative care influențează procesele de amestecare ca și proprietățile de curgere prin pîlnia de alimentare la comprimare. Apariția acestor sarcini este în funcție de natura substanței, dimensiunea, densitatea, forma și unele caracteristici ale suprafeței. Pentru a evita influența acestor sarcini, s-a propus modificarea formei cristaline, adăugarea de lubrefianți sau de agenți antistatici sau o parțială umectare.

În lucrarea de față, se studiază cîțiva factori care influențează acumularea sarcinilor electrostatice pe particule și curgerea lor în matrițe. Se descrie o aparatură care permite, prin intermediul unui ionostat, înregistrarea în volți/cm a sarcinilor electrice a diferitor amestecuri. Pentru experimentare s-a folosit acetaminofenona, cu grade de pulverizare diferite, singură și în amestec cu alte substanțe. Sarcinile electrostatice, determinate

ORSZ. GYÓGYSZ. MÚSZ. DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1983

pe probe diferite arată următoarele valori :

A. Acetaminofenona cristalizată (diametru 1,20—0,60 mm) prezintă sarcini de 176—400 volți/cm.

B. Acetaminofenona cristalizată fină (0,70—0,42 mm), 401—650 volți/cm.

C. Acetaminofenona pulbere fină (0,15 mm), 651—1 050 volți/cm.

A + 0,5% apă, 0—50 volți/cm.

B + 0,5% apă, 0—50 volți/cm.

B — 50% + fosfat dicalcic 50%, 51—175 volți/cm.

B — 50% + manită 50% cu 50% lactoză, cu 2% stearat de magneziu sau 2% talc, 0—50 volți/cm.

C — granulat cu etil-celuloză sau cu sirop simplu, 51—175 volți/cm ; granulat cu amidon, 0—50 volți/cm.

După cum se vede, cristalele și pulberea de substanță prezintă sarcini electrice mai mari decît granulatele. O scădere importantă a sarcinilor electrice o provoacă lubrifianții care pot fi folosiți și ca antistatici. De asemenea, umectarea ușoară a amestecului scade sarcinile electrostatice.

N. Stanciu

CERCETĂRI ASUPRA STABILITĂȚII PREPARATELOR GALENICE ÎN RECIPIENTE DE POLIETILEN, **F. Neuwald,** Dtsch. Apoth. Ztg., 1965, nr. 105, p. 252

În ultimii ani, se folosesc recipiente din materiale plastice pe scară tot mai întinsă, pentru ambalarea preparatelor farmaceutice și cosmetice. În acest scop, se folosesc în special 3 tipuri de materiale plastice cu proprietăți și comportare diferită și anume : polietilen de presiune înaltă (moale), polietilen de presiune joasă (rigid) și polipropilen. Proprietățile, comportarea acestor materiale ca recipiente pentru medicamente, precum și unele condiții de control prezintă mult interes, dar nu sînt încă definitivate și concludente din cauza varietății mari a materialelor folosite. De asemenea, nu s-au făcut încă cercetări asupra comportării medicamentelor ambalate în aceste recipiente la o conservare mai îndelungată.

În scopul stabilirii eventualelor pierderi de substanțe active care intervin la conservarea unor soluții în recipiente de polietilenă (moale), autorul controlează soluții de strofantină și de alcaloizi (în flacoane pentru picături oftalmice), după o păstrare de 2 ani, respectiv 4 ani, la temperatura **normală sau la 37°.**

În cazul soluțiilor de strofantină conservate timp scurt, glicozidul se află integral în soluții ; păstrate timp îndelungat, strofantina este complet adsorbită de materialul plastic, din care se poate extrage, pentru dozare, aproximativ 75%, restul fiind dedublat sau nu se mai poate extrage.

În soluții apoase de borat de atropină 1%, după 4 ani de conservare nu se mai află atropină, după 2 ani se mai află 28%. Soluții de borat de pilocarpină 2% prezintă după 2 ani o pierdere de 32,4% ; soluții de pilocarpină 2 cu eserină 0,25% în ulei arată un conținut de 30% pilocarpină și 5,7 sau 0% pentru eserină ; soluții uleioase 0,2% de scopolamină prezintă, de asemenea, o pierdere de aproximativ 33% din conținutul inițial.

Aceste date experimentale arată că, în unele cazuri, recipientele de polietilen moale nu se pretează la ambalarea medicamentelor, mai ales dacă acestea urmează să se păstreze un timp mai îndelungat. Soluții uleioase difuzează parțial prin materialul recipientului, iar substanțele active sînt fixate prin procese de adsorbție.

Pentru cazul în care astfel de recipiente se folosesc ca ambalaje pentru preparate framaceutice, ele trebuie verificate anterior în ceea ce privește comportarea substanțelor active prin cercetări experimentale de conservare și trebuie prevăzut și un timp-limită de conservare.

N. Stanciu

M. ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT

SOMMAIRE

Travaux originaux. Recherches expérimentales

Page

C. Baloesco, Silvia Creangă, M. Tudor — *Méthodes de dosage colorimétrique du chloramphénicol* 1

G. Borş, N. Ioanid — *Essais visant l'amélioration de l'isolement de certaines substances à partir des solutions extractives (éther acide) III. Recherche clinico-toxicologique de la Warfarine* 9

V. Zotta, Ana Gaşmet — *Recherches sur la série des 1, 2, 4-triasols. II. La condensation de certaines hydrasides des acides triasol-mercapto-acétiques avec des isothiocyanates* 13

Fl. Gagiu, Al. Mavrodin — *Contribution à l'étude de certains composés nouveaux ayant une éventuelle activité cystostatique. Dérivés du 2-amino-4-méthyle-5-carbéthoxythiasol* 21

Technique. Rationalisation du travail

E. Savopol — *La solubilisation* 27

O. Leoveanu, Natalia Zaharia, V. Pilea, I. Selmiciu — *Pélicules hydrosolubles utilisées dans la technologie des dragées* 35

Organisation pharmaceutique

V. Grigoresco, C. Ivan — *La responsabilité matérielle du dirigeant et du collectif des pharmacies* 41

De l'activité des Sections de pharmacie des filiales de l'Union des Sociétes des sciences médicales

Documentation. Technique pharmaceutique

Livres nouveaux reçus par le Centre de Documentation Médicale

INHALT

Originalarbeiten. Experimentelle Untersuchungen

Seite

C. Baloescu, Silvia Creangă, M. Tudor — *Ein kolorimetrisches Verfahren zur quantitativen Chloramphenikolbestimmung* 1

G. Borş, N. Ioanid — *Versuche zur Verbesserung der Darstellung gewisser Stoffe aus Extraktivlösungen (Äther acidum). III. Toxikologisch-chemische Untersuchung des Warfarins* 9

V. Zotta, Ana Gaşmet — *Untersuchungen in der Reihe der 1, 2, 4-Triazole. II. Kondensation von Hydraziden der Triazol-Merkapto-Essigsäure mit Hilfe von Isothiocyanaten* 13

Fl. Gagiu, Al. Mavrodin — *Zur Untersuchung gewisser neuer Körper mit möglicherweise cytostatischer Wirkung. 2-Amino-4-Methyl-5-Karboxythiazolderivate* 21

Technik. Arbeitsrationalisierung

E. Savopol — *Löslichmachung* 27

O. Leoveanu, Natalia Zaharia, V. Pilea, I. Selmiciu — *Bei der Herstellung von Dragees verwendete wasserlösliche Filme* 35

Apothekenorganisation

V. Grigorescu, C. Ivan — *Die materielle Verantwortlichkeit des Leiters und des Apothekenkollektivs* 41

Aus der Tätigkeit der pharmazeutischen Sektionen bei den Filialen der Vereinig der Gesellschaft für medizinische Wissenschaft.

Dokumentation. Pharmazeutische Technik

Neue Bücher im medizinischen Dokumentationszentrum

CONTENTS

Original studies. Experimental research

Page

C. Baloescu, Silvia Creangă, M. Tudor — *Method for the colorimetric dosage of chloramphenicol* 1

G. Borş, N. Ioanid — *Studies concerning the improvement of the isolation of some substances from extraction solutions (acid ether). III. Chemical and toxicological studies on Warfarine* 9

V. Zotta, Ana Gaşmet — *Studies on the 1, 2, 4-triazole series. II. Condensation of some hidrazides of the triazole-mercapto-acetic acids with isothiocyanates* 13

Fl. Gagiu, Al. Mavrodin — *Contributions to the study of new compounds with cyostatic activity. 2-amino-4-methyl-5-carbetoxiazole derivates* . 21

Technique. Work rationalization

E. Savopol — *Solubilization* 27

O. Leoveanu, Natalia Zaharia, V. Pilea, I. Selmiciu — *Hydrosoluble films employed in the drops technology* 35

Pharmaceutical organization

V. Grigorescu, C. Ivan — *Material responsability of the head and of the collective of pharmacies* 41

From th activity of the pharmaceutical sections of the Union of the Societies of medical sciences

Documentation. Technique

New books received by the Centre of medical documentation

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЮЕ ТРУДЫ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

стр.

К. Балоеску, Сильвия Кряигэ, М. Тудор — *Метод количественного колориметрического определения хлорамфеникола* 1

Т. Борш, Н. Иоанид — *Исследования по вопросу улучшения методов выделения некоторых веществ из экстрактивных растворов (кислый эфир). Сообщение III. Химико-токсилогическое исследование варфарина* 9

В. Зотта, Анна Гашмет — *Исследование ряда 1,2,4- триазолов. Сообщение II. Конденсирование некоторых гидразидов триазолмеркаптоуксусных кислот при помощи изотиоцианатов* 13

Ф. Гаджиу, А. Мавродин — *К вопросу новых производных, обладающих возможным цитостатическим действием. Производные 2-амино-4-метил-5--карботокситиазола* 21

Техника. Рационализация труда

Н. Савополь — *Растворяемость* 27

О. Леовяну, Наталия Захария, В. Пилеа, И. Селмичиу — *Водорастворимые пленки, применяемые в технологии драже* 35

Аптечная организация

В. Григореску, К. Иван — *Материальная ответственность заведующего аптекой и аптечного коллектива* 41

Из деятельности аптечных секций Объединения обществ медицинских наук

Документация. Аптечная техника.

Новые книги, поступившие в библиотеку Бухерестского центра медицинской документеции

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1963

1966 MAJ 4

FARMACIA Nr. 1/1966

SUMAR

Lucrări originale. Cercetări experimentale

Pag.

C. Baloescu, Silvia Creangă, M. Tudor — *Metoda de dozare colorimetrică a cloramfenicolului* 1

G. Borş, N. Ioanid — *Încercări privind ameliorarea izolării unor substanţe din soluţiile extractive (eter acid). III. Cercetarea chimică-toxicologică a Warfarinei* 9

V. Zotta, Ana Gaşmet — *Cercetări în seria 1, 2, 4-triazolilor. II. Condensarea unor hidrazide ale acizilor triazol-mfercapto-acetici cu izotiocianaţi.* 13

Fl. Gagiu, Al. Mavrodin — *Contribuţii la studiul unor noi compuşi cu eventuală activitate citostatică. Derivaţi ai 2-amino-4-metil-5-carbetoxitiazolului* 21

Tehnică. Raţionalizarea muncii

E. Savopol — *Solubilizarea* 27

O. Leoveanu, Natalia Zaharia, V. Pilea, I. Selmiciu — *Pelicule hidrosolubile folosite în tehnologia drajeurilor* 35

Organizare farmaceutică

V. Grigorescu, C. Ivan — *Răspunderea materială a dirigintelui şi a colectivului din farmacii* 41

Congrese

Din activitatea Secţiilor de farmacie ale Filialelor U.S.S.M.

Documentare. Tehnică farmaceutică

Cărţi noi intrate la C.D.M.

Taxele poştale plătite în numerar conform aprobării D.G.P.Tc., nr. 560/16239/1966.

I. P. „Informaţia" c. 4776 | 41 500 | Lei 6

E 2159
REFERÁLVA

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil: prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct: farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacție: farm. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FÎRȘIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. A. LABUD (Deva), prof. AL. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH MĂRĂȘOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN.

2

Februarie 1966

ORSZ. SZÉCHÉNYI KÖNYVTÁR

ÎN ATENȚIA AUTORILOR

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la mașină la două rînduri, cu viza și prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa : Uniunea Societăților de Științe Medicale, pentru Redacția revistelor, str. Progresului nr. 8, raion 16 Februarie, București.

2. Se va menționa data comunicării lucrării în ședința Secției de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor și adresa lor exactă, pentru corespondență și retribuție.

3. După titlul articolului autorii vor indica : numele exact și prenumele în întregime, titlurile universitare sau de rețea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum și numele conducătorului instituției.

4. Articolele nu vor depăși :

a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note ;
b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici și inovații ;
c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice ;
d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experiență ;
e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale ;
f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoțite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile : rusă, franceză, engleză și germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu :

— ipoteza de lucru și obiectivele lucrării ;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare ;
— rezultatele obținute ;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoțit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol și va fi redactată în modul următor : — pentru cărți (tratate, manuale) se va trece :

— numele autorului ;
— inițiala prenumelui ;
— titlul cărții, în limba originală, fără prescurtări ;
— editura ;
— localitatea ;
— anul publicării.

Exemplu : Balș, M. G. — Antibioticele, Editura medicală, București, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece :

a) numele autorilor ;
b) inițialele prenumelui ;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări ;
d) titlul revistei în prescurtare internațională ;
e) anul apariției ;
f) numărul volumului (subliniat) ;
g) numerele primelor și ultimelor pagini separate printr-o liniuță.

Exemplu : Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Omithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris, 1964 ; *3 ;* 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacția va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, București

EDITURA MEDICALĂ

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

FARMACIA

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

VOLUMUL XIV Nr. 2 FEBRUARIE 1966

Aspecte toxicologice ale beriliului

T. STAN

Laboratorul de toxicologie, Facultatea de farmacie, București

În ultimul timp, literatura de specialitate acordă o atenție deosebită studiului toxicității beriliului și compușilor săi ; mai ales după cel de-al doilea război mondial beriliul a început să fie folosit pe scară largă în variate ramuri industriale.

Fiind situat în grupa a II-a principală (perioada a 2-a) a sistemului periodic al elementelor, beriliul prin structura sa atomică, are proprietăți chimice care îl apropie de magneziu și aluminiu. Acest fapt ne-ar îndreptăți să presupunem că beriliul nu ar fi toxic așa cum de altfel s-a crezut mult timp după descoperirea sa. Totuși, observațiile și studiile ulterioare, mai ales după utilizarea sa în industrie au arătat că beriliul prezintă aspecte deosebite din punct de vedere toxicologic, fiind foarte periculos pentru sănătatea oamenilor care lucrează cu acest element sau cu compușii săi.

Despre existența unor compuși ai beriliului se găsesc date din cele mai vechi timpuri. Chiar în scrierile lui Plinius cel Bătrîn, cu 50 de ani înaintea erei noastre, se pomenește despre smaragd, care nu este altceva decît o varietate cristalină de culoare verde a silicatului de beriliu (beril). Descoperirea elementului chimic se datorește lui Louis Nicolas Vauquelin (1798), care l-a numit inițial „pămînt de beriliu“, apoi „glucinium“, din cauza gustului dulce al sărurilor solubile, iar mai tîrziu i s-a dat numele de beriliu.

Ca metal, beriliul a fost obținut concomitent (1898) de către Wöhler în Germania și de către Bussy și Lebeau în Franța.

Cu toate că a fost descoperit la sfîrșitul secolului al XVIII-lea, mult timp a fost considerat drept o curiozitate științifică. Ulterior, datorită proprietăților deosebite ale aliajelor sale : de a rezista la coroziune, solicitare mecanică, de a crește rezistența la întindere etc., beriliul a început să fie folosit în industrie la fabricarea diverselor aliaje.

Cele mai prețuite, din punct de vedere tehnic, sînt aliajele pe bază de cupru (2—3% Be), care au o mare conductibilitate electrică, rezistență la rupere, coroziune, duritate mărită, stabilitate la căldură și nu sînt magnetice. Aceste aliaje, cunoscute sub numele de bronzuri de beriliu, se întrebuințează la fabricarea instru-

mentelor de precizie, a utilajului electric şi a organelor principale la maşinile cu turaţii mari.

Aliajul Cu-Be-Ni (2,25% Be şi 1,1—1,3% Ni) se întrebuinţează la fabricarea uneltelor (dălţi, ciocane, burghie, şurubelniţe, lopeţi etc.), care să nu producă scîntei prin ciocnire sau frecare cînd se lucrează în prezenţa materialelor uşor inflamabile. Aliajele de Al-Cu-Be sau Al-Cu-Be-Co, cu proporţia preponderentă în Al au o rezistenţă la rupere, la oxidare, iar proprietăţile mecanice mult îmbunătăţite. Sub formă de aliaj de Si-Zn-Mn-Be, se întrebuinţează la fabricarea lămpilor cu lumină fluorescentă.

Datorită proprietăţilor foiţelor de beriliu metalic pur de a permite trecerea radiaţiilor X, se întrebuinţează la fabricarea ferestrelor tuburilor Röntgen de aproape 25 de ani. Beriliul se foloseşte, de asemenea, pe scară largă în acustică, datorită vitezei mari cu care se propagă prin acestea sunetul.

Mai recent beriliul şi aliajele sale se folosesc la fabricarea tuburilor electronice (radio şi televiziune), în domeniul energiei atomice, ca moderator de particule la reactorii nucleari, la construcţia navelor cosmice, a diferitelor sisteme de ghidare (rachete) şi în industria aeronautică. Sub formă de oxid de beriliu se foloseşte ca material refractar la organele principale de maşini şi în reactorii nucleari, unde se lucrează la temperaturi înalte.

Etiologia intoxicaţiilor. Paralel cu folosirea crescîndă a beriliului şi a compuşilor săi în industrie, apare şi pericolul de intoxicaţie cu acest metal, ceea ce a făcut să se recunoască, în jurul anului 1940, o nouă boală profesională (berilioza), caracterizată prin tulburările respiraţiei şi anumite reacţii alergice ale pielii.

Deşi proprietăţile toxice ale compuşilor de beriliu au fost descrise încă din 1886 de către Siem, care a făcut experienţe pe animale, totuşi primele informaţii cu privire la intoxicaţiile profesionale au fost cele din Germania (1933), Uniunea Sovietică (1934) şi Italia (1935).

În Germania, în jurul anului 1931, s-au elaborat o serie de metode pentru prepararea beriliului în vederea întrebuinţării sale în industrie pe o scară din ce în ce mai mare. La un interval de timp scurt după aceasta, Weber şi Englehardt (1933) dau primele relaţii asupra efectelor toxice provocate de beriliu la muncitorii care se ocupau cu extracţia electrolitică a metalului din minereu (beril). Manifestările observate de autorii germani au fost de natură respiratorie, în special bronşite şi bronşiolite. În cazurile mai grave, s-au semnalat : dispnee, cianoză, debilitate generală, conjunctivită şi eczemă, mai ales la părţile descoperite ale feţei şi mîinilor, mai puţin frecvente pe corp şi la extremităţi.

Un an mai tîrziu (1934), în Uniunea Sovietică, Zamakovskaia şi colaboratorii descriu o boală acută respiratorie la un număr de 13 muncitori de la o întreprindere de extracţie a beriliului. Autorii menţionaţi au observat la muncitori, atît în timpul cît şi după orele de lucru, apariţia unei răceli intense urmată de o temperatură ridicată, care în mod obişnuit scade la normal după o transpiraţie mai mult sau mai puţin abundentă. A urmat apoi un guturai uşor, uneori o respiraţie grea, iar după cîteva zile (12—13) a început să se amplifice iritaţia traiectului respirator şi în mod gradat s-a transformat într-o bronşită gravă, de lungă durată, care a necesitat spitalizarea. Imaginea radiografică a fost difuz anormală.

În 1935, Fabroni a sesizat la muncitorii din Italia efectele toxice ale beriliului, manifestate prin simptome asemănătoare cu cele menţionate mai sus.

În 1936 şi 1938, autorii sovietici Gelman şi colaboratorii au observat intoxicaţii asemănătoare, manifestate prin afecţiuni ale pielii şi ale căilor respiratorii la persoanele care aveau contingenţă cu extracţia sau prelucrarea beriliului. Ei au

mai semnalizat cazuri de intoxicaţie cu beriliu la paznicii unei uzini, aflaţi în apropierea proceselor de producţie, deci fără a avea o legătură directă cu produşii toxici.

În Germania (1940—1942) unde beriliul căpătase o mare importanţă industrială, s-au făcut cercetări în legătură cu accidentele provocate asupra muncitorilor în cadrul proceselor de producţie. În 1942, Mayer face o comunicare cu 17 cazuri, din 31 de persoane care lucrau sau plecaseră recent din industria de extracţie a beriliului, care au prezentat dispnee, tuse şi dureri în torace. Tot în 1942, Würm şi Rüger, studiind problema din punct de vedere fiziopatologic, pe două din cazurile mortale prezentate de Mayer, au ajuns la concluzia că intoxicaţia era specifică şi cauzată de inhalarea beriliului.

În Statele Unite ale Americii, beriliul a intrat în industrie abia în 1938, iar primele lucrări în legătură cu toxicitatea sa, ca noxă industrială, au apărut începînd cu anul 1943.

Van Ordstrand şi colab. (1943) au descris o pneumonie chimică sau bronheolitică, cu simptome asemănătoare celor stabilite de cercetătorii germani.

Tot Van Ordstrand şi colab., în 1945, au făcut o comunicare cu privire la 170 de cazuri (de la o întreprindere din Ohio), care au suferit de afecţiuni respiratorii sau dermatologice, din cauza beriliului sau compuşilor săi. Din aceste cazuri, 38 au contractat o pneumonie chimică şi 5 au decedat. Pneumonia a avut un debut insidios şi progresiv în fiecare caz mortal.

Deoarece intoxicaţiile cu beriliu, la data respectivă nu erau încă bine definite, au apărut o serie de contradicţii în legătură cu cazurile ivite la prepararea lămpilor fluorescente, iar unii autori au tras concluzia că beriliul prin el însuşi, nu ar fi toxic.

În ciuda controverselor ivite, în literatura de specialitate, au continuat să apară noi cazuri, care tindeau să lămurească problema intoxicaţiilor cu beriliu. În 1944, 1946 şi 1950, Gardner, studiind mai multe cazuri de intoxicaţie în rîndul muncitorilor, care acuzau alte cauze decît beriliul, pe baza simptomelor descrise şi a unor studii fizio-patologice şi radiografice, a tras concluzia că persoanele în cauză au venit în contact în munca lor cu surse de beriliu (tuburi electronice, lămpi fosforescente etc.) şi că acesta ar fi, de fapt, adevăratul agent care a provocat intoxicaţia.

În 1949, Slavin descrie 5 cazuri de intoxicaţie acută la persoanele care au lucrat la învelirea catozilor şi filamentelor de la tuburile electronice. Grupul Ohio (1949) a prezentat 10 cazuri de granulomatoză pulmonară cronică tardivă. La unul din cazuri a apărut forma cronică după o perioadă latentă de 5 ani, deci fără să fi suferit o nouă expunere.

Aub, în 1949, descrie 7 cazuri de pneumonie acută la muncitorii din laboratoarele metalurgice, angajaţi la măcinarea, topirea, turnarea şi manipularea beriliului metalic de înaltă purificare.

Sander, în 1950, sesizează noi cazuri de intoxicaţie cu beriliu, în industria tuburilor semnalizatoare cu neon, unde beriliul se folosea încă din 1938.

În industria lămpilor fluorescente, cu toate măsurile de protecţie care s-au luat, apariţia cazurilor de intoxicaţie cu beriliu nu a putut fi înlăturată. Astfel, în perioada 1948—1958, numărul de cazuri cunoscute de la cinci firme, a crescut de la 108 la 178. Agentul etiologic, în toate aceste cazuri, era considerat beriliul.

În 1952, Spitalul Central din Boston a întocmit o statistică a cazurilor de intoxicaţie cu beriliu, care au avut loc în industria energiei atomice şi a încercat să evalueze sindroamele clinice asociate, patologia, tratamentul şi prognosticul lor pe un interval mai îndelungat. Cu această ocazie s-au înregistrat 616 cazuri.

În urma extinderii întrebuințării beriliului, au apărut cazuri de intoxicație și în alte țări, ca Franța, Anglia, Japonia etc.

În ceea ce privește evoluția și simptomele intoxicațiilor cu beriliu, în industriile unde se lucrează cu acest element, s-a constatat că muncitorii expuși în cursul proceselor de producție prezentau inflamația ochilor, a pielii și laringelui. Sînt afectate în special părțile expuse ale corpului : pielea, fața, gîtul, antebrațul și mîinile. În primele zile ale lucrului nu apărea dermatita, însă după 10 zile de expunere se constata o dermatită, deseori însoțită de conjunctivită de un grad slab, vindecîndu-se după scoaterea lucrătorului din mediul toxic. Dacă muncitorii cu dermatită nu erau scoși din contactul cu compușii de beriliu, se dezvoltau simptome respiratorii.

S-a mai observat într-un sector de muncă, unde se manipula beriliul în stare cristalină, producerea unor inflamații locale, mai ales în regiunile lezate ale pielii, și care, cu timpul, se transformau într-un ulcer cronic dureros. Tratamentul în acest caz implica incizia cu îndepărtarea centrului care conținea cristalul mic de beriliu.

În comparație cu numărul cazurilor de intoxicație acută cu beriliu, cele cronice sînt în număr mult mai mic. Totuși, acestora din urmă trebuie să li se dea atenție mult mai mare, deoarece evoluția lor este foarte diferită, cu caracter progresiv și foarte periculos, cu atît mai mult cu cît în multe cazuri simptomele pot apărea cu întîrziere, de la luni și pînă la ani de la data expunerii.

Intoxicația cronică nu are numai un efect local, ci produce inflamarea întregului corp, cu efecte deosebit de pronunțate în sistemul respirator. Numărul cel mai mare a fost dat de industriile de lămpi fluorescente și apoi de cea extractivă.

Hardy și Tabershaw (1946) menționează două aspecte semnificative în intoxicațiile cu beriliu.

Primul aspect se referă la un tip nou de intoxicație cronică (Statele Unite și Germania), manifestată sub formă de pneumonie chimică tardivă. Aceasta apăruse la persoane care au întrerupt contactul cu toxicul de mai multe luni sau mai mulți ani. Astfel, într-o industrie de lămpi fluorescente, unde se lucra cu silicat de zinc, beriliu și magneziu, au apărut 17 cazuri de intoxicație întîrziată, din care 6 au fost mortale. Doi ani mai tîrziu, au apărut alte 15 cazuri cu o mortalitate de 30%.

Această formă de manifestare a intoxicației, care apare după scoaterea din mediul toxic a subiectului cu o stare intermediară de sănătate în aparență bună, este foarte periculoasă, întrucît, pe lîngă pierderea unor brațe de muncă, se ivesc și greutăți în ceea ce privește controlul și supravegherea medicală.

Cel de-al doilea aspect se referă la așa-numitele cazuri de „vecinătate" observate de Gelman în Uniunea Sovietică și de Hardy și colab., în Statele Unite ale Americii. Producerea acestei intoxicații are loc, în afara locului de producție, prin contaminarea atmosferei din vecinătatea fabricilor prin scuturarea și spălarea îmbrăcămintei contaminate.

După cum rezultă din literatura de specialitate, pînă în 1928 au existat îndoieli asupra efectelor toxice ale beriliului. După această dată, pe baza cazurilor apărute și studiate și după ce tipul clinic de intoxicație a fost bine definit, a început să se lămurească că beriliul, oxizii și sărurile sale sînt direct responsabili de boala caracteristică pe care o produc la persoanele expuse în procesul de producție. Totuși, au existat păreri diferite în ceea ce privește rolul pe care îl are ionul de beriliu în provocarea acestor intoxicații. Astfel, s-a ridicat problema dacă toxicitatea trebuie atribuită direct ionului de beriliu sau radicalului acid

eliberat prin hidroliză, beriliul avînd doar un rol secundar. Aşa s-a întîmplat inițial cu toxicitatea fluorurei de beriliu, care a fost atribuită ionului fluor.

Ideea inițială că intoxicațiile provocate de beriliu, la muncitorii şi animalele de experiență s-ar datori acidului sau anionilor corosivi, a fost sprijinită de unii observatori americani şi chiar de o comunicare oficială a guvernului federal (1943), care a arătat că beriliul singur nu este toxic.

Ipotezele lui Higgins (1947) referitoare la sarcoidoză cu o etiologie necunoscută sau „Factorii X" descrişi de Gardner (1946) au dus la o şi mai mare confuzie.

Lămurirea acestei probleme a fost întîrziată datorită faptului că metodele de analiză, în probele de aer, în materialul biologic, nu erau încă destul de specifice şi sensibile.

Etiologia intoxicațiilor cu beriliu, în ciuda tuturor confuziilor, s-a lămurit în ultimii 10—15 ani, cînd tipul de boală clinică a fost mai bine studiat şi cînd metodele de analiză s-au perfecționat.

Paralel cu progresele ştiinței, pe baza unor studii temeinice, unii autori (E. Champbell şi colab.) au arătat că un aliaj, conținînd Ni-Cr-Co-Mo nu a produs nici o reacție asupra țesutului, în timp ce adaosul de numai 1,6% beriliu, la acest aliaj, a provocat inflamarea cronică a țesutului pe pielea persoanelor afectate. De asemenea, compuşii similari ai magneziului şi aluminiului nu au cauzat afecțiuni asemănătoare. În schimb, la o industrie de lămpi fluorescente din Statele Unite ale Americii, unde se folosea o pulbere fluorescentă de fosfor, cu mare conținut de beriliu, aproximativ 12% (Hardy 1946), un mare număr de muncitori (peste 100) au prezentat o îmbolnăvire similară cu cea observată în industria extractivă a beriliului. O reducere simțitoare a procentului de beriliu din pulberea respectivă a dus la scăderea numărului de îmbolnăviri. Efecte nocive s-au observat la lucrătorii din laboratoarele care manipulau numai oxid de beriliu sau numai metalul propriu-zis, fără a fi vorba de nici un fel de radical acid căruia să i se atribuie toxicitatea.

Toate aceste constatări menționate asupra unor cazuri de intoxicație cu beriliu, în procesele tehnologice, precum şi rezultatele unor experiențe pe animale, au furnizat probe destul de doveditoare, care fac să infirme teoria anterioară şi să confirme specificitatea intoxicațiilor cu beriliu şi compuşii săi.

Gradul de acțiune a beriliului şi compuşilor său asupra organismului uman este determinat de mai mulți factori, individuali sau de mediu, dintre care cei mai importanți sînt menționați mai jos.

Receptivitatea organismului. De receptivitatea individuală a organismului depinde intensitatea intoxicației şi timpul de apariție a simptomelor. Numeroase date arată că la aceeaşi acțiune pot apărea o varietate de reacții individuale. În unele cazuri, se poate produce o intoxicație foarte gravă şi chiar letală, în urma unei acțiuni slabe ca intensitate ; în alte cazuri, în aceleaşi condiții de expunere, sau chiar mai intense, nu se observă nici un fel de intoxicație. După datele lui Sterner şi Eisenbud (1951), 25% dintre muncitorii care au venit în contact pentru prima oară cu beriliul s-au îmbolnăvit de dermatită alergică, de diferite grade, în decursul primelor zile (3—10) de la începutul expunerii. La ceilalți muncitori dermatita a apărut după mai mulți ani şi a avut o evoluție rapidă şi gravă.

În mod analog se petrec lucrurile şi în cazul afecțiunilor pulmonare. Simptomele afecțiunilor pulmonare pot apărea după mulți ani de la ultima expunere la acțiunea compuşilor de beriliu. Astfel Hall şi colab. (1959), care au

urmărit 601 cazuri de afecţiuni pulmonare, au demonstrat că timpul scurs de la ultima expunere şi apariţia simptomelor a variat de la o lună (41%) pînă la 10 ani (4%).

CARACTERUL RECIDIVANT AL ACŢIUNII TOXICE

Persoanele care au suferit anumite intoxicaţii de pe urma beriliului, la o nouă expunere se îmbolnăvesc din nou şi de obicei sub o formă mai gravă. De exemplu, dermatita contractată dispare treptat după scoaterea din mediu toxic, însă la o nouă expunere ea reapare şi continuă să se dezvolte fiind însoţită de afecţiuni şi mai complicate (bronşită, conjunctivită sau pneumonie).

De acest caracter recidivant trebuie să se ţină seama la aplicarea tratamentului ca şi în toate afecţiunile provocate de beriliu şi compuşii săi.

Surse de expunere. Substanţa poate exista în procesele de producţie sub formă de praf, fum, vapori sau ceaţă. Sub aceste stări ea se răspîndeşte uşor în aer, devenind foarte periculoasă. Starea fizică a compuşilor determină gradul de toxicitate a acestora. Particulele în stare fină (fum sau vapori) sînt mai toxice şi lezează căile respiratorii profunde, pe cînd praful lezează căile respiratorii superioare (mucoasa şi pielea).

Natura compuşilor de beriliu. Solubilitatea sau insolubilitatea produsului influenţează acţiunea toxică; în general, produşii solubili provoacă intoxicaţii acute, pe cînd cei insolubili, mai mult fenomene cu caracter cronic. Cei mai toxici sînt consideraţi fluorura şi sulfatul de beriliu. De o toxicitate remarcabilă este şi oxidul de beriliu.

Condiţiile atmosferice. Temperatura ridicată din sectoarele de lucru, asociată cu o umiditate a aerului excesivă, constituie factori care înlesnesc intoxicaţia prin provocarea unei transpiraţii abundente, creînd, prin aceasta, condiţii favorabile fixării particulelor de praf toxic şi acţiunii lor la nivelul epidermei.

Concentraţia beriliului în aer. Evaluarea expunerii la acţiunea toxică a beriliului se face printr-un control foarte serios al concentraţiei acestuia în aer, atît la locul de muncă, cît şi în zonele imediat învecinate, deoarece concentraţii diferite de toxic provoacă şi intoxicaţii de grade diferite.

Nu s-a stabilit o relaţie definitivă între apariţia simptomelor intoxicaţiei şi gradul de concentraţie a toxicului în aer. După observaţiile unor cercetători, intoxicaţia acută se produce totdeauna la o concentraţie ce depăşeşte 100 $\mu g/m^3$ de aer, pentru orice compus al beriliului. Unii cercetători americani au apreciat că pentru fluorura şi sulfatul de beriliu este suficientă o concentraţie de 10 $\mu g/m^3$ de aer pentru a provoca intoxicaţia acută. Fără a se face o delimitare categorică a dozei, idealul este ca în toate împrejurările să se lucreze la concentraţii cît mai mici posibile de beriliu în aer.

Ţinînd cont de aceste observaţii, pe baza unor studii cu privire la acţiunea beriliului, la diferite concentraţii asupra organismului uman, s-au făcut propuneri pentru stabilirea concentraţiilor maxime admisibile în atmosferă, în diferite condiţii de muncă.

Concentraţiile maxime admise. În S.U.A. (1948), Comitetul consultativ (pentru problemele de beriliu) de pe lîngă Comisia de energie atomică, în urma intoxicaţiilor apărute în industriile unde se lucra cu beriliu, a stabilit următoarele măsuri :

1. În condiţiile de uzină, concentraţia de beriliu în aerul atmosferic nu trebuie să depăşească 2 $\mu g/m^3$ de aer, aceasta fiind concentraţia medie pentru o zi de muncă de 8 ore.

2. Chiar dacă media zilnică este mai mică de 2 μg/m³ de aer, nu este permis ca o persoană să fie expusă la concentrații mai mari de 25 μg/m³ de aer, chiar și pentru un interval scurt de timp.

3. În împrejurimile întreprinderilor care manipulează compuși ai beriliului, concentrația medie lunară nu trebuie să depășească 0,01 μg/m³ de aer.

Conferința specialiștilor americani (1956) a discutat din nou problema periculozității beriliului și a compușilor săi, elaborînd un ghid ce cuprinde concentrațiile maxime admisibile, echivalente cu cele stabilite în 1948. Confirmarea acestor date s-a făcut pe baza unor observații în rîndul muncitorilor și verificate prin experiențe pe animale, pe o perioadă mai îndelungată.

Ghidul conferinței (1956), referitor la concentrațiile maxime admise, menționează că se cunosc cazuri de intoxicație acută, în industrie, cînd concentrația de beriliu a fost de numai 0,1 μg/m³ de aer. S-a considerat, totuși, că aceste cazuri au fost cu totul excepționale și probabil dependente și de alți factori fizici sau subiectivi.

Concentrațiile maxime admisibile, stabilite de specialiștii americani (1948 și 1956), fără pretenții de a avea o valoare absolută, au fost verificate și de alți cercetători și recunoscute ca valabile. Astfel, cercetătorii englezi și sovietici au făcut unele propuneri de îmbunătățire a lor.

Cercetătorii sovietici recomandă ca concentrația maximă admisibilă, în medie să nu depășească 1 μg/m³ de aer, pentru o zi de muncă de opt ore.

Măsuri de securitate. Pentru asigurarea unor condiții optime de lucru la persoanele care sînt angajate în întreprinderile de prelucrare a beriliului și a compușilor săi, este necesar să se ia o serie de măsuri în scopul prevenirii unor intoxicații, atît în cadrul proceselor de producție, cît și în împrejurimile întreprinderii.

Alegerea localului de funcționare a întreprinderii. O mare importanță are alegerea localului întreprinderii și proiectarea instalațiilor în funcție de toți factorii higrometrici, fizici și sociali.

În primul rînd, este necesar ca localul întreprinderii să fie așezat pe malul unei ape curgătoare nepotabilă, care să transporte în afara localității lichidele provenite din procesele tehnologice. În al doilea rînd, este de preferat să fie construit într-un loc unde să nu se producă contaminări accidentale ale mediului înconjurător, pentru a evita intoxicațiile prin „vecinătate".

Alegerea procesului tehnologic și a utilajului. Există mai multe tipuri de procese tehnologice și utilaje care se pot folosi la prepararea beriliului. Este foarte important să se facă o selecționare a acestor procese, pe baza unor studii detailate, de către un personal tehnic cu o vastă experiență în acest domeniu de activitate.

În general, alegerea unor utilaje și a proceselor tehnologice, care permit ca controlul manual în toate operațiile să fie cît mai redus sînt cele mai nimerite, în scopul prevenirii oricăror intoxicații. Instalațiile necesare proceselor de producție se recomandă să fie mai îndepărtate de centrala întreprinderii, pentru a evita contaminarea generală a uzinei și a persoanelor care nu sînt angajate direct în procesul de producție.

Folosirea îmbrăcămintei. Toate persoanele care lucrează cu compuși de beriliu trebuie să respecte anumite reguli în legătură cu îmbrăcămintea. Nu este permis ca muncitorii să plece cu hainele de lucru acasă. Ca atare, ei trebuie să aibă un rînd de haine de schimb — personale sau ale întreprinderii — și să poarte salopete sau halate.

Pentru a se preveni expunerea familiei muncitorilor prin contact cu hainele contaminate cu beriliu se recomandă următoarele măsuri :

— toţi salariaţii ce stau mai mult de două ore pe zi în întreprindere, chiar dacă nu lucrează direct cu beriliu, trebuie să poarte halate de atelier şi încălţăminte de serviciu puse la dispoziţie de către uzină ;

— la intrarea în întreprindere, muncitorii sînt obligaţi să îmbrace la garderobă o uniformă completă, constînd din încălţăminte, ciorapi, lenjerie de corp, bonetă şi salopete sau halate de serviciu ;

— îmbrăcămintea contaminată este pusă în dulapuri separate, în camerele de schimb, de unde este trimisă la spălătorie.

Păstrarea unei igiene desăvîrşite. Dacă muncitorii se spală o dată sau de două ori în timpul lucrului şi îşi schimbă îmbrăcămintea, se previn multe neajunsuri pe care le poate provoca beriliul. Spălarea mîinilor şi a părţilor corpului care vin în contact cu compuşii beriliului, în anumite operaţii tehnologice, este absolut necesară. Unele dintre operaţii se fac de obicei cu mănuşi de cauciuc, pentru a evita murdărirea mîinilor, iar pentru evitarea transpiraţiei care favorizează apariţia dermatitei se recomandă purtarea de mănuşi de bumbac pe sub cele de cauciuc.

Muncitorii trebuie să fie foarte atenţi la starea pielii mîinilor, pentru a nu prezenta excoriaţii sau tăieturi, întrucît acestea uşurează absorbţia cutanată a beriliului. La sfîrşitul lucrului, se vor spăla mîinile şi se vor unge cu creme emoliente.

Instructajul muncitorilor. În vederea asigurării condiţiilor de prevenire a intoxicaţiilor, o importanţă deosebită prezintă educaţia oamenilor, prin instructaje speciale şi o colaborare strînsă a întregului personal.

Un rol deosebit în lămurirea muncitorilor noi şi vechi îl are medicul, care trebuie să le explice pericolul pe care îl prezintă beriliul, dacă nu respectă igiena şi toate instrucţiunile referitoare la măsurile de securitate din astfel de sectoare.

Întreprinderile sau laboratoarele unde se lucrează cu beriliu sînt obligate să aibă medici bine documentaţi în problema beriliului, pentru a putea da sfaturile cele mai adecvate întregului personal.

Prin respectarea acestor norme şi măsuri de siguranţă, se poate înlătura — parţial sau total — acţiunea nocivă a beriliului asupra organismului uman. În uzinele producătoare de beriliu, arată Eisenbud, unde s-au respectat condiţiile de securitate, din 600 de muncitori, cît avea uzina timp de 4 ani, nu s-a îmbolnăvit nici unul de berilioză. Reducerea şi fixarea unor limite minime de concentraţie a beriliului în aer, măsurile şi tratamentele aplicate, în ultimii 10 ani, au făcut ca numărul de intoxicaţii să scadă în mod simţitor.

BIBLIOGRAFIE

AUB J. C., GRIER R. S. — *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 1949, nr. 3, p. 13.

BELIAEV A. P. — *Okisî Berilia*, Medghiz, Moscova, 1962.

CAMPBELL A. P., MEIROWSKY A., TOMPKINS V. — *Ann. Surg.*, 1942, vol. 116, p. 76.

CHAMBERLIN R. I. — *A.M.A. Arch. Ind. Health,* 1959, nr. 19, p. 231.
CHURCHILL W. L., GILIESON A. H. — *Spectrochim. Acta,* 1952, nr. 5, p. 238.
FABRONI S. M. — *Med. lavoro,* 1935, vol. 26, p. 297.
GARDNER L. U. — Trans. Ilth Ann. Meeting Ind. Hyg. Fondation Ann., 1946.
GARDNER L. U., HESLINGTON H. F. — *Federation Proc.*, 1946, nr. 5, p. 221.
GELMAN J. G. — Occupation and Health Supplement, International Labor Office, Geneva, 1938.
GELMAN I. — *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 1936, nr. 18, p. 371.
HARDY H. L., TABERSHAW I. R. — *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 1946, nr. 28, 197.
HALL T. C., WOOD C. H., STOEECKLE J. D., TEPPER L. B. — *A.M.A. Arch. Ind. Health,* 1959, nr. 19, p. 100.
HIGGINS H. L. — *State Med. J.*, 1947, nr. 11, p. 330.
HARDY L. H. — *Amer. J. Med. Sci.*, 1961, nr. 2, p. 150.
HISER A. R., DONALDSON M. H., SCHWENZFEIER W. C. — *Amer. Ind. Hyg. Ass. J.*, 1961, vol. 22, nr. 4, p. 280—285.
KAUFMANN R. A. — *A.M.A. Arch. Ind. Health.*, 1959, nr. 2, p. 9—11.
KISLEAKOV P. — *Metalurgia metalelor rare,* Ed. tehnică, Bucureşti, 1959, p. 234.
LETAVETA A. A. — *Toxicologia Berilia,* Medghiz, Moscova, 1953.
LIEBER E. E. — *Chem. Ind.*, 1958, nr. 18, p. 508.
MAYER H. E. — *Beitr. klin. Tuberk.*, 1942, vol. 98, p. 388.
MELNIKOV V. N. — *Farmakol. i Toksikol.*, 1958, vol. 21, nr. 3, p. 73—77.
SCHREITER W. — *Seltene metale,* vol. 1, Leipzig, 1960, p. 68—123.
SHILEN J., GALLOMWY A. E., MELLOR J. F. — *Ind. Med.*, 1944, nr. 13, p. 464.
SLAVIN P. — *Amer. Rev. Tuberc.*, 1949, vol. 60, p. 755.
SILVERMAN L. — *A.M.A. Arch. Ind. Health,* 1959, nr. 2, p. 256 ; 1959, vol. 19, p. 252.
STERNER J., EIDENBUD M. — *Arch. Ind. Hyg. Occupational Med.*, 1951, nr. 4, p. 123.
SCOTT J. K., NEUMAN W. F., ALLEN R. R. — *J. Biol. Chem.*, 1950, vol. 182, p. 291.
TEPPER L. B., HARDY L. H., CHAMBERLIN I. R. — *Toxicity of Beryllium compounds,* Elsvier Publishing Company, 1961.
VAN ORDSTRAND H. S., HUGES R., CARMONDY M. G. — *Cleveland Clinic Quart,* 1943, nr. 10, p. 10.
VAN ORDSTRAND H. S., HUGES R., DE NARDI J. M., CARMONDY M. G. — *J. Amer. Ass.*, 1945, vol. 129, p. 1084.
VAN ORDSTRAND H. S. — *A.M.A. Arch. Ind. Health,* 1959, nr. 19, p. 157.
WEBER H. H., ENGLEHARDT W. E. — *Zbl. Gewerbehyg.*, 1933, nr. 10, p. 41.
WÜRM H., RÜGER H. — *Beitr. klin. Tuberk.*, 1942, vol. 98, p. 396.
WILLIAMS CH. — *A.M.A. Arch. Ind. Health,* 1959, nr. 2, p. 263.
ZAMAKOVSKAIA E. M., MARTINKOVSKII B. I., SIROŞKOVSKI E. E. — *Igiena Truda i Tehk. Bezopasnosti,* 1934, nr. 2, p. 396.

Articol intrat în redacţie la 2.IX.1965.

Indicele de clasificare : 615.9:546.45

RECENZIE

ALLGEMEINE ARZNEIMITTELVERORDNUNGSLEHRE (GENERALITĂŢI PRIVITOARE LA ADMINISTRAREA MEDICAMENTELOR)

H. Ankermann

Ed. G. Fischer, Jena, 1965, 178 p.

Cartea de faţă este adresată în primul rînd studenţilor şi se referă la problemele generale ale administrării medicamentelor. Sînt date îndrumări pentru prescrierea şi interpretarea reţetelor. În funcţie de forma farmaceutică se discută diferite moduri de formulare prezentîndu-se exemplificări. Capitole aparte tratează despre doze şi calculul dozelor pentru copii, despre problema stupefiantelor şi a medicamentelor toxice şi puternic active, despre doze maxime etc. Clasificarea formelor farmaceutice este făcută pe criteriul căii de administrare. Sînt discutate şi o serie de incompatibilităţi farmaceutice arătîndu-se cauzele care duc la apariţia acestora şi posibilităţile de evitare sau de rezolvare a lor. Materialul cuprinde referiri interesante asupra unor probleme care pot apărea la prescrierea şi manipularea medicamentelor. Sînt menţionate unele dispoziţii cu caracter de lege sau regulamente care prevăd modul cum se eliberează medicamentele de către unităţile sanitare arătîndu-se îndatoririle şi răspunderea medicilor şi farmaciştilor în această direcţie. Totodată sînt expuse şi o serie de probleme de ordin economic privind costul medicamentelor, gratuităţi etc.

Lucrarea are o sistematizare judicioasă ceea ce face ca înţelegerea să fie mult uşurată. Textul este însoţit de 7 figuri şi 3 tabele. În plus 51 de reţete slujesc pentru aplicarea practică a cunoştinţelor. În anexe sînt prezentate o serie de date privind terminologia folosită în prescripţii, prescurtările cele mai uzuale folosite, tabele de doze maxime ale principalelor substante medicamentoase. O carte valoroasă pentru medici şi farmacişti ca şi pentru studenţi.

M. Negulescu

Farmacia, vol. XIV, nr. 2, anul 1966

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Contribuţii la valorificarea economică a rădăcinilor de nalbă mare (*Radix Althaeae*)

LIA SOMMER, DOINA ALBULESCU, C. CONSTANTINESCU, A. AGOPIAN

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de farmacie, Bucureşti

Althaea officinalis L., nalba mare, este o plantă comună la noi, constituind un element floristic al locurilor umede, zăvoaielor, malul apelor curgătoare, terenuri ruderale (1, 2).

Nevoile interne, cît şi cele de export, care însumează cantitatea de cîteva zeci de tone anual, sînt încă satisfăcute de flora spontană. Bazinele valorificate pînă în prezent sînt Lunca Dunării, regiunea Crişana şi Lunca Siretului.

Dacă această stare de lucruri a putut fi considerată mulţumitoare pînă la un anumit stadiu, în prezent şi problema valorificării plantelor medicinale trebuie privită prin prisma problemelor complexe legate de fructificarea raţională a terenurilor, parte integrantă a procesului de socializare a agriculturii. Consecinţe ale acestei vaste opere se resimt şi în restrîngerea exploatării întîmplătoare a florei spontane. Astfel, o mare parte a terenurilor inundabile din Lunca Dunării, care constituiau cea mai importantă sursă de colectare a rădăcinilor de nalbă mare, au fost redate agriculturii, prin lucrări de asanare, indiguire, defrişare etc.

Rădăcinile de nalbă mare, *Radix Althaeae (Althaea officinalis* L.), foarte mult utilizate în terapeutică, sînt înscrise în cele mai multe farmacopee, monografiile respective începînd cu definiţia produsului, care, în mod aproape identic, subliniază faptul că acestea sînt „curăţate de suber şi de o parte a parenchimului cortical" (3).

Este cunoscut că un număr mic de organe subterane implică în condiţionarea lor şi curăţirea de suber, „mundarea". Desigur că această operaţie duce la obţinerea unui produs vegetal cu un aspect mai frumos, dar problema condiţionării trebuie privită mai în ansamblu, ţinîndu-se seamă de conţinutul în principii active, rentabilitatea operaţiilor, în raport cu necesitatea efectuării lor.

În lumina acestor fapte, valorificarea eficientă a rădăcinilor de nalbă mare cere o reconsiderare legată de condiţionarea ei, în aşa fel încît factorul economic să se îmbine cu cel al calităţii produsului.

Studiul de faţă, sugerat de Direcţia generală de plante medicinale, Centrocop, încearcă să dea unele răspunsuri cu privire la posibilitatea soluţionării

celor două obiective fundamentale ale unei valorificări, anume rentabilitatea şi calitatea.

După cum am menţionat mai sus, Farmacopeea română, ed. a VII-a, la fel ca cele mai multe farmacopee, prevede rădăcinile de *Althaeae* decorticate.

Această operaţiune se mai execută la noi manual, ceea ce cauzează, pe de o parte, o detaşare neegală, mai mult sau mai puţin profundă a ţesuturilor exterioare, iar pe de alta, necesită un timp de lucru îndelungat şi, implicit, utilizarea unor forţe de muncă ce ar putea fi canalizate spre alte ramuri productive. Fără îndoială că acest mod de lucru reprezintă o stare trecătoare, deoarece introducerea mecanizării în diversele sectoare ale economiei va avea importante şi imediate consecinţe şi în sectorul de plante medicinale.

Independent însă de aceste fapte, problema se pune în acelaşi mod, în vederea precizării *necesităţii* decorticării rădăcinilor de *Althaeae.*

După indicaţiile actuale, îndepărtarea ţesuturilor exterioare a rădăcinilor de nalbă mare se face pe produsul proaspăt, în scopul menajării parenchimului cortical.

În prima parte a studiului nostru, am determinat volumul pe care îl ocupă porţiunile îndepărtate, din totalul rădăcinilor. Rezultatele obţinute pe zece probe analizate, totalizate, arată următoarea proporţie : din 159,110 g rădăcini, se îndepărtează 15,732 g, ceea ce corespunde la cca. 10%. Acest procent raportat la cele aproximativ 5 000 kg — cît însumează consumul intern — şi cîteva zeci de tone — cantitatea cerută de export — reprezintă un volum care trebuie luat în considerare.

Valorile acestea ar fi, totuşi, prea puţin concludente, dacă nu am preciza conţinutul în principii active, respectiv mucilagiile, corespunzătoare ţesuturilor îndepărtate.

Secţiunea transversală a unei rădăcini de *Althaeae* necorticată arată că celulele mucilaginoase abundă şi în regiunea corticală din imediata vecinătate a suberului, parte îndepărtată prin decorticare (fig. 1 şi 2).

Într-adevăr, exprimarea acestei cantităţi prin indicele de vîscozitate relativă, determinat pe soluţiile extractive apoase din ţesuturile îndepărtate, arată o valoare apropiată de a acelora obţinute din rădăcinile decorticate. Indicii de viscozitate relativă, în probele analizate, au fost de 0,91 şi respectiv de 1,23. Obiectul acestor determinări l-au format produsele vegetale colectate din Lunca Dîmboviţei (Dragomireştii din Vale, punctul Catane, din Regiunea Bucureşti), în luna februarie ; extragerea a fost efectuată prin metodele clasice (4, 5), iar vîscozitatea soluţiilor extractive apoase am determinat-o cu viscozimetrul cu bilă Höpler, după metoda indicată în literatură (6, 7).

Aspectul lichidelor extractive din rădăcinile decorticate variază, în mică măsură, de cel al lichidelor obţinute din ţesuturile îndepărtate. Acestea din urmă sînt ceva mai închise la culoare.

Analiza chimică calitativă, efectuată în extractele apoase din ţesuturile exterioare ale rădăcinilor de *Althaeae* a precizat absenţa taninurilor şi a sărurilor de alcaloizi (8).

Ţinînd seama de rezultatele analizelor efectuate, considerăm că şi rădăcinile nedecorticate de *Althaeae* pot fi utilizate în scopuri medicinale. Condiţionarea acestora după colectare sau recoltare ar consta din spălarea la un curent de apă rece, îndepărtarea rădăcinilor secundare, uscarea imediată la temperatura de 40° şi ambalarea.

Rădăcinile de nalbă nedecorticate *(Radix Althaeae non mundatae* sau *naturalis)* se prezintă sub forma unor fragmente cilindro-conice, uşor subţiate la

un capăt, de culoare brună-deschis la exterior, albicioase în interior, cu striaţii longitudinale, fractura fibroasă, lungi de cca. 20 cm, cu diametrul de 0,5—2 cm, lipsite de miros, cu gust mucilaginos. Produsul tăiat „*concissum*", este constituit din fragmente de formă paralelipipedică sau cilindrică, lungi de 0,5—1

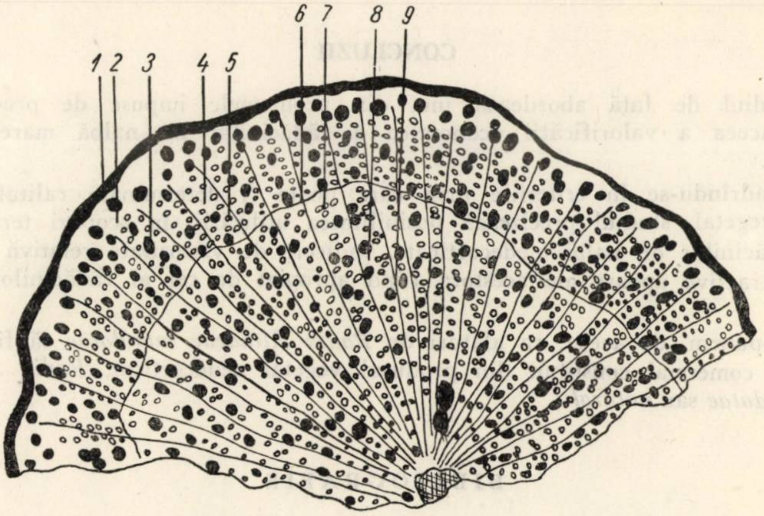


Fig. 1. — Rădăcina de *Althaeae*. Secţiune transversală :
1 — suber ; 2 — parenchim cortical ; 3 — celulă cu mucilagii ; 4 — liber secundar ; 5 — pachet de fibre liberiene ; 6 — cambiu ; 7 — vase de lemn ; 8 — parenchim lemnos ; 9 — raze medulare.

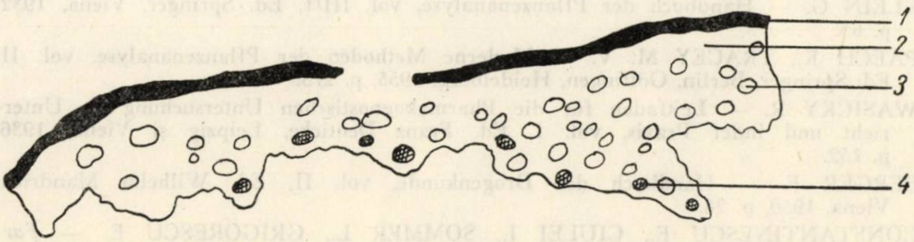


Fig. 2.

cm, groase de cca. 0,5 cm, celelalte caractere legate de aspect fiind similare cu ale produsului întreg.

Literatura de specialitate arată că produsul *Radix Althaeae* poate fi întîlnit în practică în diferite sorturi comerciale, menţionîndu-se, totodată, că obţinerea unui anumit sort unitar este anevoios, iar „clasificarea după aspectul mai mult sau mai puţin prezentabil nu spune nimic despre calitate" (9).

Îmbinînd datele din literatură cu rezultatele la care ne-au condus studiul efectuat, propunem condiţionarea rădăcinilor de nalbă, în vederea obţinerii a două sorturi comerciale, anume : *Radix Althaeae non mundatae*, utilizabile în amestecuri de ceaiuri sau pentru extracte etc. şi *Radix Althaeae mundatae*, pentru unele întrebuinţări deosebite.

Posibilitatea utilizării rădăcinilor de nalbă mare decorticate a fost arătată şi de Vilar (Institutul unional de plante medicinale) încă în anul 1940 (10), susţinută mai tîrziu şi de alţi autori (11, 12). Farmacopeea spaniolă, ed. a VIII-a, admite şi rădăcinile de nalbă nedecorticate (13), menţionate şi de alte lucrări de specialitate mai recente (14).

CONCLUZII

Studiul de faţă abordează una din problemele impuse de practică, şi anume aceea a valorificării economice a rădăcinilor de nalbă mare, *Radix Althaeae.*

Încadrîndu-se în criteriile prin care poate fi determinată calitatea unui produs vegetal, studiul precizează posibilitatea utilizării, în scopuri terapeutice, şi a rădăcinilor de nalbă nedecorticate, indicele de viscozitate relativă a soluţiilor extractive apoase ale acestora fiind apropiat de cel al rădăcinilor decorticate.

Propunem, de aceea, ca alături de *Radix Althaeae mundatae* să fie admis şi sortul comercial constituit din produsul vegetal nedecorticat, *Radix Althaeae non mundatae* sau *naturalis.*

BIBLIOGRAFIE

1. *** — Flora Republicii Populare Române, vol. VI, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1958, p. 33.
2. COICIU E., RÁCZ G. — Plante medicinale şi aromatice, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1962, p. 100.
3. *** — Farmacopeea Română, ed. a VIII-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1965, p. 568.
4. KLEIN G. — Handbuch der Pflanzenanalyse, vol. III/1, Ed. Springer, Viena, 1932, p. 63.
5. PAECH K., TRACEY M. V. — Moderne Methoden der Pflanzenanalyse, vol. II, Ed. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1955, p. 275.
6. WASICKY R. — Leitfaden für die Pharmakognostischen Untersuchung im Unterricht und inder Praxis, vol. I, Ed. Franz Deuticke, Leipzig şi Viena, 1936, p. 152.
7. BERGER F. — Handbuch der Drogenkunde, vol. II, Ed. Wilhelm Mandrich, Viena, 1950, p. 28.
8. CONSTANTINESCU E., CIULEI I., SOMMER L., GRIGORESCU E. — *Farmacia (Buc.),* 1963, vol. XI, nr. 7, p. 385.
9. BERGER F. — Handbuch der Drogenkunde, vol. V, Ed. Wilhelm Mandrich, Viena, Bonn, Berna, 1960, p. 36.
10. ZEMLINSKI S. E. — Lekarstvennîie rastenia S.S.S.R., Izdanie Moskowskogo Obscestva. Ispătatelnoi Prirodî, Moscova, 1951, p. 59.
11. GOLOVKO D. I., ROJKO F. M. — Sbor Suska hranenie i upokovka lekarstvennogo sîria, Moscova, 1950, p. 166.
12. VOLODARSKI L. I. — Practicescoe rukovosdvo po sboru i zagatovke dikorostusih lekarstvennîh rastenii, Medghiz, Moscova, 1959, p. 166.
13. ***Pharmacopeea oficial Espanola, otava edicion, 1930.
14. MACKU J., KREJCA J. — Atlas liécivych rostlin, vydavatestvo slovenskej Akadémie Vied, Bratislava, 1964, p. 238.

Articol intrat în redacţie la data de 11.VI.1965.

Indicele de clasificare: 615.776.41

RÉSUMÉ

Lia Sommer, Doina Albulesco, C. Constantinesco, A. Agopian — CONTRIBUTION À LA VALORISATION ÉCONOMIQUE DES RACINES DE GUIMAUVE (RADIX ALTHAEAE)

En abordant l'un des problèmes soulevés par la pratique, l'étude fournit quelques données concernant la possibilité d'utiliser à des fins thérapeutiques les racines non décortiquées d'Althaea.

Les A. proposent l'emploi de deux sortes commerciales : *Radix Althaeae non mundatae,* à utiliser dans des mélanges de thés ou pour des extraits etc., et *Radix Althaeae mundatae,* pour certaines utilisations spéciales.

ZUSAMMENFASSUNG

Lia Sommer, Doina Albulescu, C. Constantinescu, A. Agopian — ZUR WIRTSCHAFTLICHEN VERWERTUNG VON EIBISSCHWURZEL (RADIX ALTHAEAE)

Verff. wenden sich in diesem Aufsatz einem Problem zu. das in der Praxis aufgeworfen wird u. zw. hinsichtlich der Möglichkeit der Verwendung von nicht entrindeter Eibischwurzel zu therapeutischen Zwecken. Verff. bringen einige Feststellungen zu dieser Frage.

Verff. enpfehlen die Verwendung zweier Handelssorten, nämlich *Radix Althaeae non mundatae* für Teemischungen, für Extrakte usw. und *Radix Althaeae mundatae* für besondere Verwendungen.

SUMMARY

Lia Sommer, Doina Albulescu, C. Constantinescu, A. Agopian — CONTRIBUTIONS TO THE ECONOMICAL VALORIFICATION OF *RADIX ALTHEAEA*

Investigating some of the problems raised by practice the present study brings new data regarding the possibility of therapeutical use of non-decorticated roots of *Altheaea.*

The authors suggest the use of two commercial brands :

Radix Altheaea non mundatae indicated for mixtures teas or for extracts etc and *Radix Altheaea mundatae* for some particular uses.

РЕЗЮМЕ

Лия Зомер, Дойна Албулеску, К. Константинеску, А. Агопиан — К ВОПРОСУ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ КОРНЕЙ МАЛЬВЫ (RADIX ALTHAEAE).

Рассматривая один из вопросов, выдвигаемых практикой, авторы внесли некоторые уточнения в связи с возможностью использования в терапевтических целях не очищенных от коры корней мальвы (Radix Althaeae).

Они предполагают для коммерческих целей пользоваться двумя видами этого растения: Radix Althaeae nor mundate, показанный для его применения в смешанных инфузиях, для экстрактов и т.д. , и Radix Althaeae mundate для его использования в специальных случаях.

RECENZIE

ARZNEIMITTELLEHRE FÜR MITTLERE MEDIZINISCHE BERUFE (ÎNDRUMĂTOR DE MEDICAMENTE PENTRU CADRE MEDII)

H. J. Seidlen, Monika Pettai, Ingrid Evert

VEB. Volk und Gesundheit. Berlin. 1964

Lucrarea caută să prezinte progresele realizate în ultimii ani în terapeutica medicală oprindu-se mai ales la medicamentele de uz curent pe care cadrele medii medicale şi farmaceutice trebuie să le cunoască. Noţiunile expuse urmăresc să slujească unei corecte prelucrări a medicamentelor, observării acţiunii şi eficacităţii acestora, unor cerinţe profesionale ale personalului din spitale şi farmacii. Sînt subliniate de asemenea şi o serie de aspecte economice privind prescrierea, gestionarea şi eliberarea medicamentelor.

Partea generală dezvoltă o serie de capitole privind : prescrierea medicamentelor, reţeta, sinonime şi denumiri chimice şi comerciale, dozarea medicamentelor, despre farmacopee, despre formele farmaceutice şi clasificarea lor, despre ambalaje. În această parte autorii dau îndrumări practice valoroase utilizînd diferite exemple semnificative. Într-o formă concisă şi clară sînt redate mai ales cunoştinţele importante care orientează activitatea curentă.

Partea specială tratează despre medicamentele de uz curent clasificate după acţiunea terapeutică. Au fost incluse cele mai cunoscute produse indicîndu-se acţiunea terapeutică, modul de administrare, doze, forme farmaceutice. Materialul cuprinde şi unele medicamente mai noi la care autorii insistă mai mult.

Această lucrare, destinată elevilor şcolilor medicale poate constitui un îndrumar preţios şi pentru cadrele medii farmaceutice.

M. Negulescu

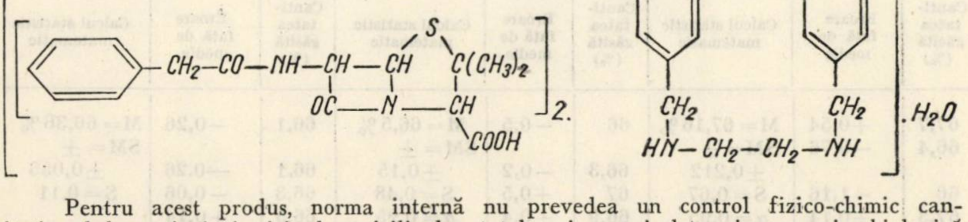
Contribuţii la stabilirea metodologiei de control pentru produsul „Moldamin" *

VIORICA FLOREA, MARIA MEDIANU

Institutul pentru controlul de Stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice

Industria noastră de medicamente prepară produsul Moldamin care conţine 600 000 u. benzatin-penicilină G, destinat uzului parenteral, sub formă de suspensie apoasă.

Benzatin-penicilina G este N,N'-dibenziletilendiamin-dipenicilină G :



Pentru acest produs, norma internă nu prevedea un control fizico-chimic cantitativ al benzatinei şi nici al penicilinelor totale, ci numai determinarea microbiologică a activităţii. Farmacopeele străine, prevăd, însă, şi determinarea cantitativă a benzatinei-alcalimetric sau în mediu neapos, precum şi a penicilinelor totale — iodometric sau spectrofotometric.

Ne-am propus să aplicăm şi la produsul Moldamin dozarea chimică a conţinutului în benzatină şi a penicilinelor totale. Pentru a putea interpreta rezultatele comparativ, am lucrat cu următoarele produse : benzatin-penicilină substanţă Specia, Extencilline Specia şi Moldamin.

În ceea ce priveşte determinarea cantitativă a benzatinei, Farmacopeele prevăd două metode : Farmacopeea austriacă 1960 — alcalimetric, iar Farmacopeea britanică 1963 — în mediu neapos. Ambele se bazează pe extragerea repetată a benzatinei cu eter, după hidroliză alcalină, salefiere, şi apoi dozarea reziduului de la evaporare. Dozarea reziduului se face, fie după dizolvarea în acid clorhidric, titrînd excesul de acid cu hidroxid de sodiu, fie în mediu neapos. Am reprodus ambele metode.

Pentru metoda de dozare a benzatinei în mediu neapos s-au propus mai multe tehnici (1, 5, 6). Noi am obţinut rezultate bune aplicînd metoda de dozare prevăzută

---

* Comunicare prezentată în Cercul de referate I.C.S.M.C.F., în şedinţa din 1.X.1964.

de Farmacopeea britanică 1963, care folosește indicatorul α-naftolbenzeină, ce dă un viraj net, fără să fie nevoie de o verificare potențiometrică la fiecare determinare. Am aplicat această metodă la 17 șarje de Moldamin, constatînd că probele corespund unui conținut între 24 și 26% benzatină, calculat pe substanța uscată, ceea ce intră în limitele farmacopeelor în vigoare.

În ceea ce privește determinarea conținutului în peniciline totale, literatura indică dozarea acestora pe cale iodometrică sau spectrofotometrică. Considerînd că metoda iodometrică poate fi aplicată în mod curent în orice laborator de control, am încercat adaptarea la produsul Moldamin a tehnicii de dozare a penicilinelor totale, pusă la punct de noi pentru benzilpenicilina sodică și potasică și comunicată într-o lucrare anterioară.

În urma cercetărilor efectuate, am stabilit următoarea tehnică de lucru: se cîntăresc, la balanța analitică circa 0,025 g substanță, care se dizolvă în 5 ml metanol cald (30—40°) și se completează după răcire cu soluție-tampon fosfat cu pH = 6, într-un balon cotat de 50 ml (soluția A). Din această soluție, se iau 5 ml, care se introduc într-un vas de titrare cu dop rodat și se adaugă 1 ml NaOH 1 N, pentru hidroliză. Flaconul închis se lasă în repaus, timp de 20 de minute, la temperatura camerei, după care se neutralizează cu 1 ml HCl 1 N, se adaugă 5 ml soluție-tampon acetat cu pH = 4,6 și 10 ml soluție de iod 0,01 N (care conține 1,26 g iod și 8,3 g iodură de potasiu, la 1 000 ml apă). Se închide flaconul și se lasă la întuneric, timp de 20 de minute, după care se titrează excesul de iod cu tiosulfat de sodiu 0,01 N, în prezența soluției de amidon 1% ca indicator.

Pentru proba martor se iau 5 ml din soluția A, se adaugă 5 ml soluție-tampon acetat cu pH = 4,6 și 10 ml iod 0,01 N; se lasă în repaus la întuneric, timp de 20 de minute, după care se titrează ca și proba hidrolizată. 1 ml iod 0,01 N corespunde la 0,4180 mg peniciline totale, exprimate în benzilpenicilină. Am aplicat, de asemenea, și celelalte metode de determinare iodometrică prevăzute în literatură pentru benzatinpenicilină; rezultatele comparative sînt înscrise în tabelul I.

Tabelul I

Determinarea penicilinelor totale din benzatinpenicilină

Farmacopeea austriacă 1960			Farmacopeea britanică 1963			Metoda propusă de autori		
Cantitatea găsită (%)	Eroare față de medie	Calcul statistic matematic	Cantitatea găsită (%)	Eroare față de medie	Calcul statistic matematic	Cantitatea găsită (%)	Eroare față de medie	Calcul statistic matematic
67,7	+0,54	M = 67,16%	66	−0,5	M = 66,5%	66,1	−0,26	M = 66,36%
66,4	−0,76	SM = ±			SM = ±			SM = ±
		±0,212	66,3	−0,2	±0,15	66,1	−0,26	±0,055
66	−1,16	S = 0,67	67	+0,5	S = 0,48	66,3	−0,06	S = 0,11
67,3	+0,14	α = 0,95	66,9	+0,4	α = 0,95	66,5	+0,14	
67,8	+0,64		67,1	+0,6		66,6	+0,24	α = 0,95
68	+0,84	α = 2,26	66,2	−0,3	tα = 2,26	66,5	+0,14	tα = 2,26
66,4	−0,76	A = 67,16	67,3	+0,8	A = 66,5	66,2	−0,16	A = 66,36
67,5	+0,34	±0,48	66,4	−0,1	±0,34	66,3	−0,06	±0,12
67,2	−0,02		66	−0,5		66,5	+0,14	
67,3	+0,14		66,4	−0,1		66,5	+0,14	

Am aplicat metoda propusă de noi pe cele 17 șarje de Moldamin. Conținutul în peniciline totale este de 66—71% exprimat în benzilpenicilină, ceea ce corespunde limitelor date de farmacopeele în vigoare.

DISCUTAREA REZULTATELOR

Din determinările conținutului în benzatină prin metoda alcalimetrică și prin cea în mediu neapos, cele mai exacte și reproductibile s-au obținut prin metoda de titrare în mediu neapos, preconizată de Farmacopeea britanică 1963.

Din dozarea benzatinei pe 17 șarje de Moldamin, am constatat că produsul indigen are un conținut în benzatină, care se încadrează în limitele prevăzute de Far-

macopeele străine, comparabil cu conţinutul în benzatină al produsului Extencilline.

Din rezultatele obţinute de noi, se poate constata că tehnica de dozare iodometrică propusă de noi conduce la rezultate exacte, eroarea metodei fiind de ± 0,12 faţă de ± 0,34 (Farmacopeea britanică 1963) şi ± 0,48 (Farmacopeea austriacă 1960). Pe lîngă exactitatea rezultatelor, aplicarea acestei tehnici prezintă şi avantajul uniformizării metodologiei de control pentru determinarea penicilinelor totale.

CONCLUZII

1. S-a efectuat un studiu comparativ al diverselor metode propuse pentru dozarea chimică a benzatinei şi a penicilinelor totale din produsul benzatin-penicilină G. în scopul aplicării acestui control la produsul Moldamin.

2. Pentru dozarea benzatinei rezultatele cele mai bune au fost obţinute cu metoda de titrare în mediu neapos, prevăzută de Farmacopeea britanică 1963.

3. Pentru dozarea penicilinelor totale s-a stabilit o tehnică de lucru care conduce la rezultate mai exacte şi mai reproductibile decît alte metode iodometrice prevăzute în literatură.

4. Din controlul efectuat pe 17 şarje de Moldamin se constată că în ceea ce priveşte conţinutul în benzatină şi în peniciline totale produsul românesc este comparabil produsului străin Extencilline.

Articol intrat în redacţie la 16.VII.1965.

Indicele de clasificare : 615.779.93—015.13

RECENZIE

ADVANCES IN TOXICOLOGICAL METHODOLOGY. PROCEEDINGS OF EUROPEAN SOCIETY FOR THE STUDY OF DRUG TOXICITY. (PROGRESE ÎN METODOLOGIA TOXICOLOGICĂ. DĂRILE DE SEAMĂ ALE SOCIETĂŢII EUROPENE PENTRU STUDIUL TOXICITĂŢII MEDICAMENTULUI)

Vol. V, 1965

Ca editor oficial al Societăţii europene pentru studiul toxicităţii medicamentului, Excerpta Medica Foundation (Amsterdam) publică, cu regularitate, dările de seamă ale adunărilor semestriale ale acestei societăţi.

Anterior au apărut 4 volume ale altor conferinţe şi ale căror titluri nu pot fi trecute cu vederea : volumul I : „Efectele medicamentelor asupra fetusului" (Conferinţa de la Paris, ianuarie 1963 : microfilm, 1,50 d) ; volumul II : „Puncte de vedere asupra studierii toxicităţii medicamentului" (Conferinţa de la Leiden, iunie 1963, 6 d) ; volumul III : „Evaluarea acţiunii potenţiale carcinogene a unui medicament" (Conferinţa de la Lausanne, ianuarie 1964, 6 d) şi volumul IV : „Unii factori care afectează toxicitatea medicamentului" (Conferinţa de la Cambridge, iulie 1964, 10 d).

Volumul V — „Advances in toxicologica methodology" cuprinde lucrările prezentate la Conferinţa de la Bad Hamburg, ianuarie 1965 (6 d). Într-un număr de 150 de pagini sînt prezentate lucrări deosebit de interesante privind metodologia toxicologică.

Articolul lui T. R. Whitehead : „Concerning liver function tests" (Cu privire la testele funcţii hepatice) (p. 9—17) se referă la cercetarea şi determinarea bilirubinei conjugate şi neconjugate, a pigmenţilor biliari, la testul cu bromsulfonftaleină, probele proteinelor serice şi de turbiditate, amoniacul plasmatic, ca şi la modificările enzimelor serice în unele boli de ficat (fosfataza alcalină, transaminaze, dehidrogeneza lactică şi izocitrică). Toate probele menţionate sînt privite sub aspect critic.

Lucrarea lui G. Peters: „Renal function tests" (Testele funcției renale) (p. 18—36) se referă, în general, la problema nefrotoxicității în evaluarea preclinică a noilor medicamente. Sub acțiunea acestora poate fi tulburată funcția glomerulară (filtrarea glomerulară, proteinuria, hematuria și hemoglobinuria), ca și cea tubulară (natriuria și antinatriuria, eliminarea de potasiu și a substanțelor străine, urina acidă, concentrația și diluția urinei). În încheiere, este prezentat un scurt capitol intitulat „Medicamente și infecția renală", în care sînt înfățișate unele riscuri.

Biochemistry and biology of plasma enzymes (biochimia și biologia enzimelor plasmatice) (p. 37—50), de Benno Hess, scoate în evidență importanța enzimelor ca indicatori sensibili ai efectelor toxice.

După o clasificare a enzimelor plasmatice, autorul trece la principiile generale ale enzimelor plasmatice și ale izoenzimelor, la metodele de analiză a acestora, mecanismul de liberare a enzimelor.

Sub formă de tabel, sînt redați factorii care conduc la o creștere locală sau generalizată a permeabilității celulelor prin modificări enzimatice. Partea finală a articolului cuprinde cinetica nivelurilor enzimei plasmatice.

Articolul „Verhalten von Enzymene im Plasma bei toxikologischen Prüfungen", de R. Czok (p. 51—67) este redat și în limba engleză sub titlul „The behaviour of plasma enzymes in toxicological experiments" (Valoarea enzimelor plasmatice în experimentări toxicologice) (p. 68—83). Sînt descrise o serie de modificări ale nivelurilor plasmatice ale diferitelor enzime sub influența diverselor substanțe (tetraclorură de carbon, toxicitatea cronică a mai multor sulfoniluree, digoxin), arătîndu-se, prin microfotografii, modificările produse în ficat și în miocard.

De asemenea și articolul „Erfahrungen mit Enzymbestimmungen bei Toxizitätuntersuchuntersuchungen (p. 84—96), de F. H. Schmidt, este redat și în limba engleză „Experiences with enzyme determinations in toxicity studies" (Experimentări cu determinări de enzime în studii de toxicitate) (p. 97—107). Acest articol se referă la determinarea toxicității cronice pe animal (cîini, șobolani) a noilor medicamente. Sînt descrise metodele de lucru, iar determinările au inclus glutamatoxalcetat-transaminaza și glutamatpiruvat-transaminaza ca indicatori sensibili pentru leziunile mușchiului cardiac și ale celulelor hepatice.

Articolul „Progrès de l'analyse histologique lors d'examens toxicologiques", de R. Du Boistesselin (p. 108—118), se găsește în paginile următoare (119—129) în versiunea engleză: „The progress of histological analysis in toxicology" (Progresul analizei histologice în toxicologie). Este efectuat un studiu cu substanțe recunoscute ca toxice în vederea cunoașterii manifestărilor ultrastructurale a hepatocitelor. În final, autorul se ocupă de citotoxicitatea actinomicinei D și confirmă experimentările altor autori că aceasta inhibă specific sinteza acidului ribonucleic.

Penultima lucrare (p. 130—141) „Functional interpretation of drug-induced morphological changes" (Interpretarea funcțională a medicamentului inductor de modificări morfologice), de R. Hess, arată o serie de modificări produse în organele animalelor de experiență sub influența a 28 de compuși, paralel cu distribuirea acestora. În continuare, autorul se ocupă cu patogeneza tulburării hepatice (citoplasmatice) și acțiunea specifică a agenților toxici, modificări degenerative, ca și de alterări produse de agenții colestatici (fenotiazine și derivați de testosteron substituiți la C-17 prin diferite grupări alchilice).

Volumul se încheie cu „Problems in interpreting teratogenic effects in eggs" (Probleme ivite în interpretarea efectelor teratogene în ouă) (p. 142—149), de S. B. Carter. În lucrare sînt descrise experimentări teratologice, efectuate asupra embrionului de pui din ou, ca substanță efectivă folosindu-se talidomida dispersată ca suspensie fină. După discutarea rezultatelor obținute, se arată că și talcul are acțiune similară și că efectul talidomidei asupra embrionului de pui este nespecifică, iar anomaliile pot fi datorite, în parte, proprietăților fizice ale pulberilor fine cu solubilitate scăzută.

În încheiere, trebuie arătat că, după fiecare expunere, sînt cuprinse întrebări și răspunsuri (discuții) în legătură cu unele probleme prezentate.

Volumul, în ansamblul lui, prin bogatul material metodologic, constituie un prețios îndrumător pentru cercetătorii care se ocupă cu studiul toxicității noilor medicamente sau al substanțelor recunoscute ca toxice.

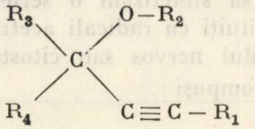
I. Popa

Cercetări într-o nouă clasă de compuşi cu eventuală acţiune farmacodinamică [N-clor-(brom)-difenilsulfon]-uretani-O- substituiţi cu radicali acetilenici. Nota I

L. ARMĂŞESCU

Alcoolii acetilenici terţiari şi derivaţii lor formează o clasă importantă de compuşi cu acţiune hipnotică şi sedativă utilizaţi în terapeutică. Ei au o acţiune mai rapidă decît aceea a barbituricelor, toxicitate generală redusă, nu dau acumulări şi nici un fel de reacţii secundare.

Această clasă (alcooli şi derivaţi) corespunde formulei generale :



R_1 = H, Cl, Br

R_2 = H, —CO—NH_2, —CO—NH—CO—NH_2

R_3, R_4 = alchil, cicloalchil, avil

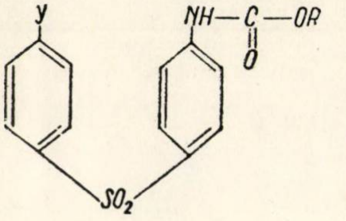
Substituţia la —O— prin radicali aminaţi (carbamaţi, alofanaţi) duce la formarea unor produşi cu acţiune crescută şi care prezintă şi marele avantaj faţă de alcoolii corespunzători de a fi solizi.

Înlocuirea hidrogenului activ (acetilenic) printr-un atom de brom (clor) duce la derivaţi interesanţi, mai activi decît molecula de plecare, cu proprietăţi net anticonvulsivante şi mai puţin toxici. Saturarea triplei legături aduce o scădere apreciabilă a activităţii hipnotice. Grefarea radicalului etinil (—C=CH) pe molecula unor compuşi activi biologic duce la creşterea activităţii lor farmacodinamice (de exemplu etinil-testosteron, etinil-estradiol).

Pe de altă parte, se cunoaşte, de mult timp, acţiunea narcotică a etiluretanului (carbamat de etil), ca şi acţiunea inhibitoare a unor derivaţi ai săi asupra diviziunii nucleului [Warburg (10)], dar aceste rezultate au căpătat o importanţă deosebită de abia în 1946, cînd s-a stabilit că etiluretanul exercită o acţiune inhibitoare asupra tumorii Walker la şobolani [Haddow şi Sexton (3)] şi poate fi utilizat cu succes în vederea obţinerii unor ameliorări tranzitorii în tratamentul leucemiilor cronice [Murphy şi Sturm (7), Paterson şi colab. (9), Dustin (2), Moeschlin (6) etc.].

De atunci, au fost efectuate numeroase lucrări privind acţiunea uretanilor (omologi superiori ai etiluretanului şi uretani substituiţi la azot) asupra unui material foarte variat [Cornman (1)].

Printre aceste lucrări, se încadrează și lucrările prof. Al. Mavrodin și colab. (4, 5, 11), care, în cadrul cercetărilor în clasa arilsulfonelor, au sintetizat noi compuși N-(clordifenilsulfon)-uretani-O-substituiți, cu radicali alchilici și arilici, avînd o acțiune citostatică sau o acțiune depresivă asupra sistemului nervos.



R { alchil 1—8 at. C; aril; aril-alchil

Y = H, X, OR' etc.

Recent, în literatura de specialitate este pusă în discuție existența, în combinațiile biologic-active, a unui element de bază „cu o densitate de electroni diminuată“, care este denumit „centru de activitate biologică“ (c.a.b.) și care este privit ca un punct de plecare ipotetic al acțiunilor reciproce fizicale dintre agent și receptor.

Atomii sau grupele de atomi „electronegativi“, acționînd asupra unui centru din moleculă, fac ca acesta să devină c.a.b printr-o micșorare a densității electronice a acestuia.

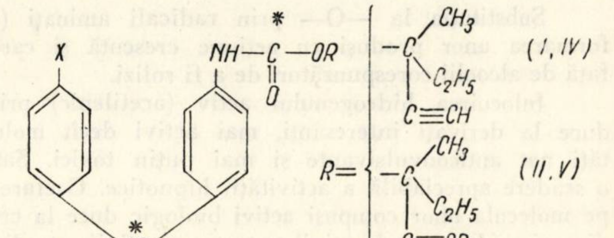
Înlocuirea unui radical alchilic cu radicali nesaturați întărește și mai mult atracția electronilor de pe c.a.b.

Același lucru se obține prin înlocuirea unui substituent electronegativ al c.a.b. cu o grupă mai puternic electronegativă, cînd se obține o creștere a activității farmacodinamice.

★

Față de cele mai sus expuse, ne propunem să sintetizăm o serie de noi compuși din clasa arilsulfonuretanilor — O — substituiți cu radicali acetilenici cu eventuală acțiune farmacodinamică (asupra sistemului nervos sau citostatică) și dintre care prezentăm în această notă următorii compuși :

Substituția cu radicali acetilenici ar putea aduce, în lumina celor arătate, o diminuare a densității electronice a centrului biologic activ și deci o creștere a activității farmacodinamice a noilor compuși sintetizați față de compușii cu radicali saturați.



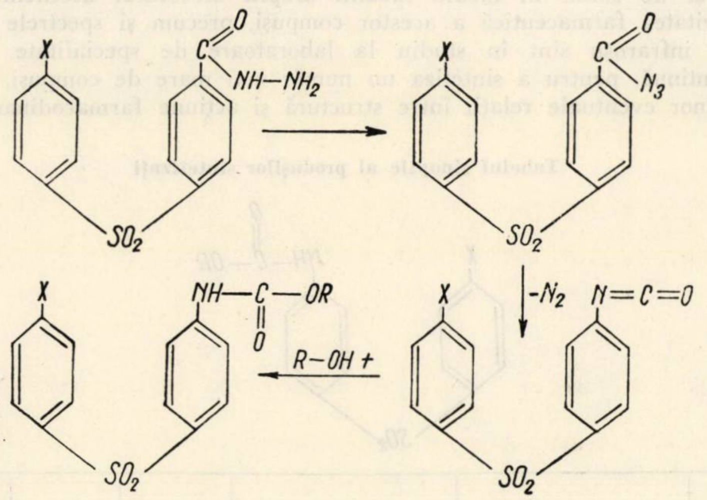
De asemenea, prezența în molecula noilor substanțe a unui al doilea centru biologic activ la gruparea sulfonică aduce o creștere a activității fiziologice datorită posibilității lor mai accentuate de a interfera cu receptorii enzimatici celulari.

Pe de altă parte, în literatura de specialitate (8), s-a semnalat legătura care ar exista între acțiunea sedativă a unui compus și acțiunea sa citostatică : dat fiind că alcoolii acetilenici prezintă o acțiune sedativă mai puternică decît

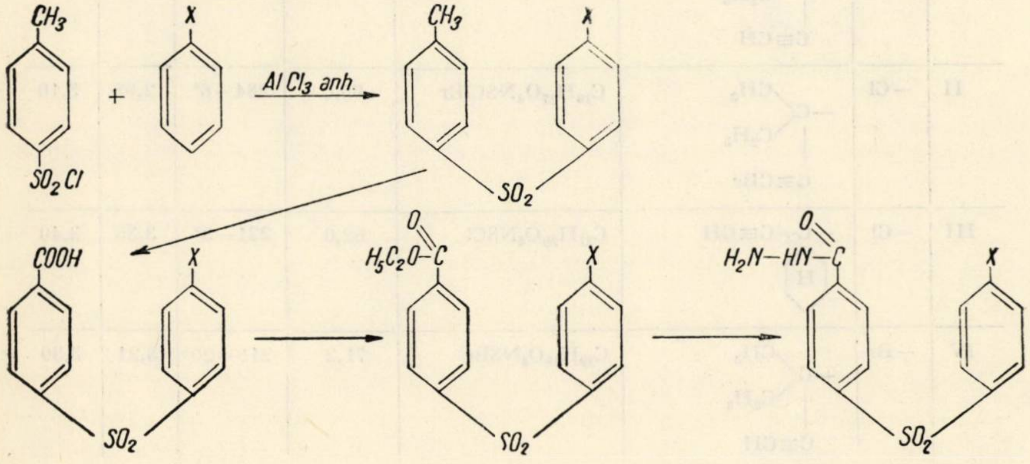
alcoolii saturaţi corespunzători, este de aşteptat ca uretanii acetilenici să fie mai activi citostatici decît corespondenţii lor provenind de la alcoolii saturaţi.

★

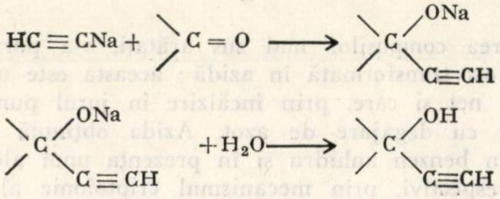
Pentru obţinerea compuşilor mai sus arătaţi, s-a pornit de la hidrazida respectivă, care a fost transformată în azidă ; aceasta este un compus solid alb, cu punct de topire net şi care, prin încălzire în jurul punctului de topire, se descompune violent cu degajare de azot. Azida obţinută a fost supusă unei degradări Curtius în benzen anhidru şi în prezenţa unui alcool acetilenic, obţinîndu-se uretanii respectivi, prin mecanismul criptoionic al transpoziţiei intramoleculare de tip Lossen-Schmidt :



Hidrazida acidului difenil-sulfon-4-clor-4'-carboxilic, respectiv a acidului difenil-sulfon-4-brom-4'-carboxilic, s-a preparat după indicaţiile găsite în literatură (4), după schema următoare :



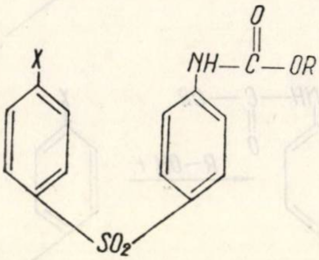
Sinteza alcoolilor acetilenici terţiari (metilpentinolul şi etinilciclohexanol) s-a făcut după metoda bazată pe condensarea acetilurei de sodiu cu derivatul carbonilic respectiv, în amoniac lichid, după reacţiile de mai jos :



Sinteza monobromderivatului metilpentinolului s-a făcut prin acţiunea hipobromitului de sodiu în mediu alcalin asupra alcoolului acetilenic respectiv.

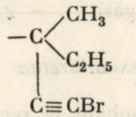
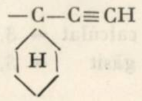
Activitatea farmaceutică a acestor compuşi, precum şi spectrele lor de absorbţie în infraroşu sînt în studiu la laboratoare de specialitate. Cercetările noastre continuă, pentru a sintetiza un număr mai mare de compuşi, în vederea stabilirii unor eventuale relaţii între structură şi acţiune farmacodinamică.

Tabelul sinoptic al produşilor sintetizaţi



Nr.	X	R	Formula brută	Rd (%)	P.t.	N(%) Calculat	N(%) Găsit
I	$-Cl$	$-C(CH_3)(C_2H_5)-C\equiv CH$	$C_{19}H_{18}O_4NSCl$	63,0	313–4°	3,57	3,65
II	$-Cl$	$-C(CH_3)(C_2H_5)-C\equiv CBr$	$C_{19}H_{17}O_4NSClBr$	65,0	284–6°	2,98	3,10
III	$-Cl$	$-C-C\equiv CH$ (ciclohexil, H)	$C_{21}H_{20}O_4NSCl$	62,0	221–3°	3,35	3,40
IV	$-Br$	$-C(CH_3)(C_2H_5)-C\equiv CH$	$C_{19}H_{18}O_4NSBr$	71,2	215–20°	3,21	3,30

(urmare la tabelul sinoptic)

Nr.	X	R	Formula brută	Rd (%)	P.t.	N (%) Calculat	N (%) Găsit
V	—Br		$C_{19}H_{17}O_4NSBr_2$	69,4	327—9°	2,72	2,81
VI	—Br		$C_{21}H_{20}O_4NSBr$	67,6	280—2°	3,20	3,26

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Metilpentinolul, etinilciclohexanolul, precum şi *derivatul monobromat al metilpentinolului* au fost preparaţi după metodele descrise. *Hidrazida acidului difenilsulfon-4-clor-4'-carboxilic* ca şi *azida* respectivă, precum şi *hidrazida acidului difenilsulfon-4-brom-4'-carboxilic* şi *azida* respectivă au fost obţinute prin metoda citată (4).

I. *N-4-(4'-clorfenilsulfonil)-fenil-metil-pentinii-uretan*

Se dizolvă la cald 0,50 g (0,001 5 moli) azidă a acidului difenilsulfon-4-clor-4'-carboxilic în 10 ml benzen anhidru, în care s-a adăugat 0,15 g (0,001 5 moli) metilpentinol. Se încălzeşte, în continuare, încă două ore la reflux, se filtrează fierbinte şi se lasă la cristalizat. Rt = 63,0% ; p. t. = 313—4° (acid acetic).

Solubil la rece în acetonă, dioxan ; solubil la cald în acid acetic, etanol, etilenglicol ; insolubil în apă.

$C_{19}H_{18}O_4NSCl$ — N% calculat = 3,57
Greutate moleculară = 391,865 — N% găsit = 3,65

Toţi ceilalţi uretani au fost sintetizaţi prin aceeaşi metodă indicată. Am obţinut :

II. *N-4-(4'-clorfenilsulfonil)-fenilmetilbrompentiniluretan*

Rt = 65,0% ; p.t. = 284—6° (acid acetic). Insolubil în apă ; solubil în dioxan la rece şi în acid acetic, etanol, etilenglicol la cald.

$C_{19}H_{17}O_4NSClBr$ — N% calculat = 2,98
Greutate moleculară = 470,773 — N% găsit = 3,10

III. *N-4-(4'-clorfenilsulfonil)-feniletinilciclohexaniluretan*

Rt = 62,0% ; p.t. = 221—3° (acid acetic). Insolubil în apă ; solubil la rece în acetonă, dioxan şi în acid acetic, etanol, etilenglicol la cald.

$C_{21}H_{20}O_4NSCl$ — N% calculat = 3,35
Greutate moleculară = 417,901 — N% găsit = 3,40

IV. *N-4-(4'-bromfenilsulfonil)-fenilmetilpentiniluretan*

Rt = 71,2% ; p.t. = 215—220° (acetonă). Insolubil în apă ; puţin solubil la rece în acetonă şi dioxan şi solubil la cald în acid acetic, acetonă, dioxan şi etilenglicol.

$C_{19}H_{18}O_4NSBr$ — N% calculat = 3,21
Greutate moleculară = 436,324 — N% găsit = 3,30

V. *N-4-(4'-bromfenilsulfonil)-fenilmetilbrompentiniluretan*

Rt = 69,4% ; p.t. = 327—9° (acetonă + etanol). Insolubil în apă, solubil la cald în acetonă + etanol ; puţin solubil în etilenglicol la cald.

$C_{19}H_{17}O_4NSBr_2$ N% calculat = 2,72
Greutatea moleculară = 515,232 N% găsit = 2,81

VI. *N-4-(4'-bromfenilsulfonil)-feniletinilciclohexaniluretan*

Rt = 67,6 ; p.t. = 280—2 (etanol). Insolubil în apă ; solubil la rece în acetonă şi la cald în etanol şi foarte puţin solubil la cald în acid acetic.

$C_{21}H_{20}O_4NSBr$ N% calculat = 3,20
Greutate moleculară = 462,360 N% găsit = 3,26

BIBLIOGRAFIE

1. CORNMAN I. — *Intern. Rev. Cytol.,* 1954, nr. 3, p. 113—130.
2. DUSTIN P. — *Brit. J. Cancer,* 1937, nr. 1, p. 48—59.
3. HADDOW A., SEXTON W. A. — *Nature (Lond.),* 1946, vol. 157, p. 500—503.
4. MAVRODIN A., ZOTTA V., VOREL-STOENESCU M., OŢELEANU D. — *Pharm. Zentralh.,* 1956, 9, p. 353—361.
5. MAVRODIN A., ZOTTA V., CĂTĂLINA DEMETRESCU, OŢELEANU D., CHIRIŢĂ C., MORAIT AURORA, LEHENE-CHILIBON ELENA — *Farmacia (Buc.),* 1964, vol. XII, nr. 6, p. 331—339.
6. MOESCHLIN S. — *Experientia (Basel),* 1947, nr. 3, p. 195.
7. MURPHY J. B., STURM E. — *Science,* 1946, nr. 104, p. 427.
8. NICOLAU ST., CAJAL N. — *Inframicrobiologie specială,* Ed. medicală, Bucureşti, 1962, p. 674.
9. PATERSON E., THOMAS I., HADDOW A., WATKINSON J. M. — *Lancet (Lond.),* 1946, nr. 150, p. 677—682.
10. WARBURG O. — *Z. Physiol. Chem.,* 1910, vol. 66, p. 305—340.
11. ZOTTA V., OŢELEANU D., MORAIT AURORA, CHIRIŢĂ C., CHILIBON ELENA, MAVRODIN A. — *Farmacia (Buc.),* 1963, vol. XI, nr. 2, p. 93—97.

Articol intrat în redacţie la 15.V.1965.

Indicele de clasificare : 615.712.2

RÉSUMÉ

L. Armăşesco — RECHERCHES SUR UNE NOUVELLE CLASSE DE COMPOSÉS À EVENTUELLE ACTION PHARMACODYNAMIQUE : LES (N-CHLORE-BROME-DIPHENYL-DIPHENYLSULFONE)-URÉTHANES-O-AUXQUELS ON A SUBSTITUÉ DES RADICAUX ACÉTILÉNIQUES. NOTE I

Compte tenu de l'intérêt présenté par les uréthanes, en tant que sédatifs nerveux ou bien comme cytostatiques, les A. présentent la synthèse de 6 nouveaux uréthanes acétyléniques chez lesquels on a substitué à l'azote la chlore-diphényl-sulfone ou la brome-dyphényl-sulfone. Ces composés ont été obtenus par la réaction de Curtius : dégradation de l'azide de l'acide diphényl-sulfone-4-chlore-4'-carboxylique, respectivement de l'azide, de l'acide diphényl-sulfone-4-brome-4'-carboxylique, dans un milieu de benzène anhydre et en présence des alcools acetyléniques. L'activité des composés obtenus est en cours d'étude.

ZUSAMMENFASSUNG

L. Armăşescu — UNTERSUCHUNGEN IN EINER NEUEN KLASSE VON VERBINDUNGEN MIT EVENTUELLER PHARMAKODYNAMISCHER WIRKUNG. MIT ACETHYLEN ORTHOSUBSTITUIERTE RADIKALEN (N-CHLOR-BROMDIPHENYLSULFON)-URETHANE. I. MITTEILUNG

In Anbetracht des Interesses, das die Urethane sowohl als Sedativa, als auch als Cytostatika bieten, stellt Verf. 6 neue Acethylen-Urethanverbindungen her, bei denen das Stickstoffatom ersetzt ist durch Chlordiphenylsulfon oder Bromdiphenylsulfon. Diese Verbindungen erhielt man durch Anwendung der Curtiusschen Abbaureaktion am Azid der Diphenylsulfon-4-Chlor-4'-Karboxyl-säure bzw. am Azid der Diphenylsulfon-4-Brom-4'-Karboxylsäure in wasserfreiem Benzolmilieu und in Gegenwart von Acethylenalkoholen. Die Wirkung der erhaltenen Verbindungen befindet sich in Untersuchung.

SUMMARY

L. Armăşescu — STUDIES ON A NEW CLASS OF COMPOUNDS WITH POTENTIAL PHARMACODYNAMIC ACTION (N-CHLOR-BROMDIPHENYL-SULPHONE)-O-URETHANES SUBSTITUTED WITH ACETYLENE RADICALS. NOTE I.

Taking into account the interest of urethanes both nervous sedatives and cytostatics, this work presents the synthesizing of 6 new acetylene urethanes nitrogen substituted with chlor-diphenylsulphone or brom-diphenylsulphone. These compunds were obtained by the application of the Curtius degradation reaction of the diphenylsulphon-4-chlor-4'-carboxylic acid azide, respectively of the diphenylsulphon-4-brom-4'-carboxylic acid azide in anhydrous benzene medium in the presence of acetylene alcohols. The activity of the compounds is under study.

РЕЗЮМЕ

Д. Армашэску — ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ НОВОЙ КАТЕГОРИИ ПРОИЗВОДНЫХ, ОБЛАДАЮЩИХ ВОЗМОЖНЫМ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИМ ДЕЙСТИЕМ [N- ХЛОР-(БРОМ)-ДИФЕНИЛСУЛЬФОН] — УРЕТАНЫ-О, ЗАМЕЩЕННЫЕ АЦЕТИЛЕНОВЫМИ РАДИКАЛАМИ. СООБЩЕНИЕ I

Имея в виду интерес, представляемый уретенами как в качестве седативных средств для нервной системы, так и в качестве цитостатистических препаратов, авторы синтезировали 6 новых ацетиленовых уретанов, азот которых был замещен хлордифенилсульфоном или бром-дифенилсульфоном. Эти производные были получены путем применения реакции Курциуса для расщепления азида дифенилсульфон-4-хлор-4' карбоксиловой кислоты, соответственно — азида дифенислульсфон-4-бром-4' карбоксиловой кислоты — в среде, содержащей безводный бензол и в присутствии ацетиленовых спритов. Действие полученных этих путем производных, в настоящее время исследуется авторами.

CĂRŢI NOI INTRATE LA CDM

PETROVSKI, G. A. i PANAŞCENKO, A. D. — Kliniceskaia farmakologhiia (Farmacologie clinică). Izdanie tretie. Pod redakţiei prof. P. V. Rodionova. Kiev, Zdorovia, 1965, 528 p.

Cota CDM 17729

Farmacodinamie. Bucureşti, E.D.P., 1965, 321 p. cu ilustr. (Ministerul Învăţămîntului. I.M.F. Bucureşti).

Cota CDM 17705

Comité OMS d'éxperts de la standardisation biologique. Dix-septième rapport. Genève, OMS, 1964, 88 p. (OMS. Série de rapports techniques Nr. 293).
614.21
615—012:614.21

Cota 614.21 / 0—74

Evaluation of the potential carcinogenic action of a drug. Proceedings of the Symposium in Lausanne, January 1964. Amsterdam, New York-London, 1964, 112 p. (Proceedings of the European Society for the study of drug toxicity. Vol. 3/1964).
615:616—006.6
616—006.6—02:615

Cota 615 / E 93

MADSEN, JOOP. — On the „antidiabetiske" sulfonylurinstoffers virkningsmekanisme. With a summary in english. (Despre mecanismul de acţiune al sulfonilureelor „antidiabetice". Kobenhavn, Dyva Bogtryk, 1964, 210 p. cu ilustr.).

Cota 615.74 / M 14

Farmacopeea română. Ediţia a VIII-a. Bucureşti, Editura medicală, 1965, 946 p.

Cota CDM 17703

DUMITRESCU, N., KAUFMAN, S. şi MITA, N. Tuberculostatice româneşti. Bucureşti, M.I.P.C., f. a., 143 p.
615.724.8

Cota CDM 17240

View points on the study of the Symposium in Leyden, June 1963. Amsterdam-New York-London, Excerpta medica, 1963, 94 p. (Proceedings of the European Society for the study of drug toxicity. Vol. 2/1963).
615—099

Cota 615—099 / V 57

Farmacia, vol. XIV, nr. 2, anul 1966

Suspensii cu sulfat de bariu, folosite în bronhografii

GH. KOCZKA, ŞT. CSUTAK, E. PAPP, R. Z. BOGDAN

Bronhografia, metodă radiologică folosită pentru stabilirea unor afecţiuni ale căilor respiratorii, are un trecut de peste patru decenii. Executată cu o materie de contrast corespunzătoare şi cu o tehnicitate ireproşabilă, bronhografia relevă modificările morfologice organice, uneori chiar şi cele funcţionale ale bronhiilor (dilatări, stenoze, spasme) extinderea şi localizarea acestora, precum şi unele fistule intratoracice sau toracoabdominale, care — bineînţeles — comunică cu lumenul bronhiilor investigate. Importanţa metodei constă însă nu numai în valoarea ei semiologică sau de diagnostic diferenţial, ci şi în faptul că ne poate da indicaţii precise în aprecierea operabilităţii unor cazuri (bronşiectazii). Bronhografia îşi are o oarecare semnificaţie şi în diagnosticarea tumorilor bronhopulmonare. Remarcăm, însă, că această afirmaţie este valabilă mai mult în ceea ce priveşte aprecierea extinderii procesului tumoral. Dezideratul diagnosticării precoce a procesului tumoral se realizează cu mai multe şanse prin intermediul altor metode de investigaţii, cum sînt: bronhoscopia, biopsia ţintită, aspiraţia bronşică etc.

Pînă nu de mult, bronhografia a fost executată exclusiv cu preparate uleioase conţinînd iod într-o proporţie de 20—40%. Binecunoscute sînt preparatele Jodipin şi Lipiodol, primul conţinînd iodul în Oleum Sesami, cel din urmă în ulei de mac. În ultimii ani, au fost experimentate, de asemenea, preparate iodate în soluţii apoase.

Radiografiile executate cu ajutorul acestor preparate iodate dau, în general, aspectul fidel al arborelui bronşic.

Detrimentul comun al tuturor preparatelor amintite constă în faptul că, în cazurile de sensibilitate faţă de iod — şi acestea nu sînt rare —, sîntem nevoiţi a renunţa la aplicarea lor. În afară de considerentele de mai sus, administrarea preparatelor iodate se contraindică şi în unele afecţiuni cum este de exemplu, hipertiroidismul. Preparatele uleioase, la rîndul lor, prezintă şi un alt inconvenient, care, de altfel, le este specific: datorită vîscozităţii mici, rămîn în bronhiile examinate, uneori un timp destul de îndelungat, bolnavul nepu-

tîndu-le elimina prin expectorație. Acest fenomen se observă mai ales în cazul bronșiectaziilor. Am avut ocazia să observăm cazul unui pacient, care prezenta lipiodol în bronhiile dilatate la un an după executarea bronhografiei. Pentru a corecta această deficiență a preparatelor uleioase, unii adaugă acestora talc, bentonită, sulfamidă, *bolus alba ;* cum însă, atît uleiul cît și substanțele amintite sînt străine organismului, stagnarea lor în căile respiratorii nu este dorită.

Aceste considerente au îndemnat pe diferiți cercetători să caute alte substanțe opace, care să fie lipsite de dezavantajele amintite, ale preparatelor iodate în general și celor uleioase în special.

În 1960, J. Sanglas Casanovas și colab. publică experiențele lor referitoare la bronhografii executate cu sulfat de bariu în mediu apos, vîscozitatea suspensiei fiind realizată cu metilceluloză. (Autorii chinezi încorporează sulfatul de bariu în gumă tragacanta). Preparatul recomandat de autorii spanioli are compoziția următoare :

Barium sulfuricum purum	20 g
Methylcellulosa	2,5%
Soluție *Natrium Chloratum* 9‰	27,3 ml

Pentru asigurarea suspensiei sulfatului de bariu, noi am folosit Thylose S. L. 400 în cantitatea propusă de autorii spanioli. Vîscozitatea produsului a fost însă atît de mare, încît s-a dovedit inaplicabil în bronhografie. În vederea ameliorării vîscozității suspensiei baritate, rețeta originală am modificat-o după cum urmează :

Barium sulfuricum purum	20,0 g
Thylose S. L. 400	0,68 g
Soluție *Natrium Chloratum* 9‰	32,0 ml

Vîscozitatea produsului a fost stabilită cu ajutorul vîscozimetrului Höpler, la 20° și la temperatura corpului, cu următoarele rezultate :

la 20° = 45,54 E° ;
la 37° = 22,14 E°.

Produsul are un pH = 5,5 măsurat cu ajutorul potențiometrului.

Procesul de preparare : se sterilizează Thyloza S. L. 400, dizolvată în prealabil în soluție de clorură de sodiu 9‰ în autoclav, la presiune de 1 atmosferă, timp de 30 de minute, în sticle de plasmă. Cu această soluție asigurăm realizarea suspensiei de sulfat de bariu, care se sterilizează la 140°, timp de trei ore. Gradul de finețe al sulfatului de bariu folosit de noi era între 9,5 și 13,5, la 20°, timp de 15 minute ; aceasta, însă, nu a asigurat o omogenitate bună și o aderare uniformă la peretele bronhial. Din acest motiv, asigurăm finețea sulfatului de bariu la 15,5—16/15 minute la 20°.

Executarea bronhografiei : în dimineața investigației, fără vreo pregătire specială a bolnavului, pe nemîncate, efectuăm anestezia faringelui, laringelui și a traheei cu o soluție de dicaină 2% sterilizată. Pacienților îngrijorați de inconvenientele eventuale ale investigației, sau celor emotivi, le administrăm, în prealabil, 1 fiolă de fenobarbital sau de romergan. După apariția anesteziei,

introducem sub controlul unei oglinzi laringiene un tub Métras cu curbură corespunzătoare în trahee, pe care apoi îl dirijăm sub ecranul Röntgen, în bronhia investigabilă. Urmează injectarea suspensiei baritate, încălzită în prealabil la temperatura corpului, cu ajutorul unei seringi Record de 20 ml, pe care o fixăm la capătul liber al tubului Métras. Cantitatea suspensiei de bariu pe care am instilat-o într-o bronhie principală era, la început, de 15—18 mililitri, mai tîrziu însă nu am depăşit niciodată cantitatea de 10—12 mililitri ; pătrunderea materiei de contrast în arborele bronşic am controlat-o radioscopic, iar în momentul prielnic am executat radiografiile necesare.

Unul dintre primii noştri pacienţi, la care am aplicat sulfatul de bariu, în după-amiaza zilei investigării, a făcut o reacţie febrilă. Din acest motiv, bronhografiile de mai tîrziu le-am executat sub protecţia administrării penicilinei.

Începînd din toamna anului 1962, am executat, în total, 12 bronhografii. Observaţiile noastre obţinute le rezumăm în cele de mai jos.

Suspensia baritată, de o omogenitate şi vîscozitate optimă, ne-a permis, în majoritatea cazurilor, umplerea ireproşabilă a bronhiilor investigate.

Aderînd în mod suficient la peretele bronhial, executarea comodă a radiografiilor era posibilă în totalitatea cazurilor.

După terminarea investigaţiei, în majoritatea cazurilor după 24 de ore, nu s-au mai putut descoperi resturi de bariu în căile respiratorii. Eliminarea materialului de contrast se face prin reflexul de tuse, prin fagocitoză, prin mişcarea epiteliului cilial.

Fiind vorba de o substanţă incorporată într-un mediu izotonizat, din partea mucoaselor căilor respiratorii nu am observat, în nici unul din cazurile noastre, fenomene de excitaţie. De asemenea, nu am remarcat niciodată fenomene de intoleranţă de tip alergic. Lipsit total de toxicitate, se poate întrebuinţa pe o scară largă fără apariţia anumitor reacţii de hipersensibilitate, ca la preparatele pe bază de iod. La început, în două din cazurile investigate, am constatat pătrunderea bariului în spaţiul alveolar. După cum era de aşteptat, aceşti bolnavi nu au putut elimina bariul prin modul de eliminare sus-amintit, acesta rămînînd în segmentul respectiv timp îndelungat. Acest inconvenient se explică prin aceea că suspensia de bariu a fost administrată în cantitate prea mare de peste 15 mililitri, fiind injectată oarecum în mod forţat. Reducînd doza suspensiei baritate la maximum 10—12 mililitri şi dînd o atenţie mai mare presiunii la instilare, nu s-a mai semnalat acest fenomen.

În cele ce urmează prezentăm, pe scurt, unele dintre cazurile noastre :

Obs. 1. — Bolnava L. B. (F. O. nr. 349/1963), în vîrstă de 57 de ani, se internează în Serviciul de boli interne, în cursul lunii martie 1963, acuzînd tuse, expectoraţie purulentă, uneori hemoragică. Aceste fenomene au debutat cu 5 ani în urmă. La internare, am diagnosticat o bronhopneumonie dreaptă. După vindecarea pneumopatiei acute, am executat bronhografia lobilor pulmonari drepţi. Investigaţia a pus în evidenţă o bronşiectazie, care se extindea asupra tuturor lobilor plămînului drept.

După cum se poate constata pe radiografiile alăturate, este vorba de unul dintre cazurile amintite, în care suspensia baritată a pătruns şi în alveolele pulmonare, de unde nu s-a eliminat nici după 4 zile.

Obs. 2. — Bolnavul K. J. (F. O. nr. 1 278/1964), în vîrstă de 65 de ani, se internează la 19.X.1964 cu diagnosticul de pneumonie stîngă. Acuză stări febrile, frisoane.

astenie şi o expectoraţie purulentă, sputa avînd un miros fetid. Radioscopia toracică a relevat o opacitate de mărimea unei palme de bărbat, contopindu-se cu polul superior al hilului pulmonar stîng. Avînd în vedere că afecţiunea avea un istoric de numai

Fig. 1

Fig. 2

2 săptămîni şi că a debutat în mod brusc, am stabilit diagnosticul de abces pulmonar. Radiografia a demonstrat o rarefiere în mijlocul infiltraţiei şi astfel a venit în sprijinul diagnosticului stabilit. Pe radiografie, însă, s-au putut observa unele semne, care ne-au sugerat eventualitatea unei tumori pulmonare abcedate în mod secundar. Din acest motiv, după o penicilinoterapie masivă, care a avut ca urmare cedarea febrei şi în general a fenomenelor septice, am executat o bronhiografie. Aceasta a prezentat un desen bronhial normal în regiunea infiltrată. Evoluţia ulterioară a afecţiunii — vindecarea completă — a confirmat diagnosticul stabilit la internare.

Obs. 3. — Bolnavul T. I. (F. O. nr. 1 082/1964), zugrav, în vîrstă de 55 de ani, se internează la 24.II.1964, cu diagnosticul de pneumonie dreaptă. Examenul bacteriologic a demonstrat o etiologie stafilococică. În urma tratamentului cu eritromicină, febra şi fenomenele toxice au cedat, nu însă şi infiltraţia pulmonară, care nu s-a modificat nici după mai multe săptămîni. Suspectînd un proces tumoral, am executat o bronhografie, care a prezentat, însă, relaţii normale. Nu s-au observat semne tumorale nici la bronhoscopie. Evoluţia defavorabilă a bolii ne-a dovedit că era vorba de o pneumopatie acută cu un stadiu prelungit.

Obs. 4. — Bolnava M. E. (F. O. nr. 224/1962), asistentă medicală, în vîrstă de 22 de ani, a fost internată în cursul lunii februarie 1962. Diagnosticul : bronşiectazie. Executînd bronhografie, atît în dreapta, cît şi în stînga, ne-am convins că afecţiunea se extindea asupra ambilor plămîni. În consecinţă, am renunţat la indicarea intervenţiei chirurgicale.

Obs. 5. — Bolnavul K. T. (F. O. nr. 1 252/1962), pensionar, în vîrstă de 64 de ani, se internează în cursul lunii noiembrie 1962, acuzînd o astenie progresivă, tuse chinuitoare şi mici hemoptizii. Radioscopia a relevat o opacitate masivă, contopindu-se strîns cu hilul pulmonar drept. Bronhografia executată a demonstrat obstrucţia totală a

bronhiei principale a lobului inferior drept. Pe baza acestor considerente, am stabilit diagnosticul de cancer bronhopulmonar drept. Decesul a survenit după o lună, în urma unei insuficienţe circulatoare acute.

Fig. 3

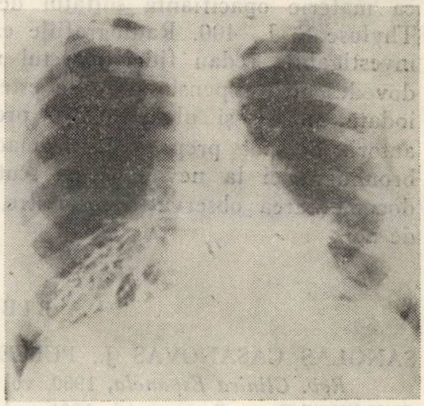


Fig. 4

Obs. 6. — Bolnava D. A. (F. O. nr. 191/1963), în vîrstă de 53 de ani, se internează în ianuarie 1963, fiind trimisă cu diagnosticul de pneumonie stîngă. Antecedentele au pledat mai mult pentru un proces cronic. Radioscopia a relevat o opacitate masivă în cîmpul pulmonar stîng, care nu s-a putut delimita de hilul stîng. Bronhografia a relevat obstrucţia totală a bronhiei principale stîngi. Astfel bronhografia a venit în sprijinul diagnosticului stabilit încă din primele zile ale spitalizării : cancer bronhopulmonar stîng.

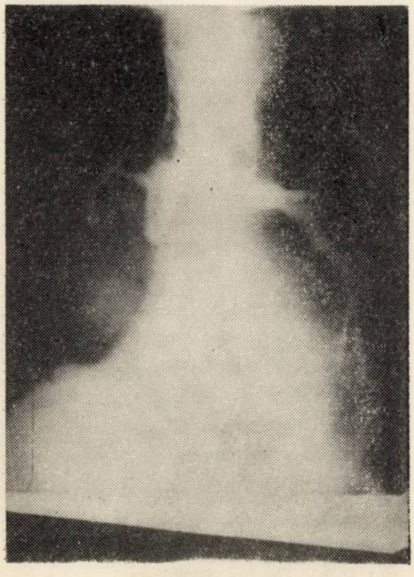


Fig. 5

Fig. 6

CONCLUZII

Începînd din toamna anului 1962, am executat 12 bronhografii, folosind ca materie opacifiantă sulfatul de bariu, suspensia acestuia fiind asigurată cu Thylose S. L. 400. Radiografiile executate după umplerea prudentă a bronhiilor investigabile redau fidel aspectul morfologic al acestora. Observaţiile făcute ne dovedesc că suspensia baritată este complet lipsită de dezavantajele preparatelor iodate apoase şi uleioase. Nu prezintă nici inconvenientele presupuse de unii autori. Se pot prepara în farmaciile noastre, asigurîndu-se, astfel, executarea bronhografiei la nevoie şi ne scuteşte de importul preparatelor străine. Pentru documentarea observaţiilor noastre, am prezentat 6 din bronhografiile executate de noi.

BIBLIOGRAFIE

SANGLAS CASANOVAS J., PURSELL MENGUEZ A., VIDAL ZARAGOZA A. — *Rev. Clinica Espanola,* 1960, vol. 78, nr. 3, p. 144—148.

CLIMENT R. — *Presse méd.,* 1961, vol. 69, nr. 10, p. 443.

NELSON S. W., CHRISTOFORIDIS A. J., PRATT PH. C. — *Amer. J. Roentgenology,* 1964, vol. 92, nr. 3, p. 595—615.

Articol intrat în redacţie la 22.IV.1965.

Indicele de clasificare: 615.731.6:616.233—073.755.4

Farmacia, vol. XIV, nr. 2, anul 1966

Cercetări asupra unor corelații funcționale cardiovasculare și renale sub influența administrării cronice de hidroclorotiazidă *

C. C. VELLUDA, B. CUPARENCU, I. ȚICȘA, V. CSUTAK, L. SAFTA. R. MOCANU, ELENA POPA

Catedra de farmacologie, I.M.F. Cluj

Mecanismul prin care benzotiadiazinele își exercită efectul hipotensor nu este încă lămurit. Unii autori (5) susțin că răspunsul hipotensor se datorește eliminării unei mari cantități de sodiu din organism, realizîndu-se, astfel, o depleție de sare similară cu cea produsă de regimul desodat. Alții susțin că între depleția sodică și efectul hipotensiv nu există nici o legătură (7). În anul 1961, Rubin și colab. (citați de 11) au sintetizat un compus benzotiadiazinic (diazoxidul), care are efecte hipotensoare puternice, fiind complet lipsit de acțiune saluretică. S-a demonstrat, astfel, lipsa de paralelism între acțiunea hipotensoare și cea de depleție sodică.

În mai multe studii experimentale, Preziosi și colab. (8, 9, 10, 11, 12) au arătat că benzotiadiazinele își exercită acțiunea hipotensoare prin mai multe mecanisme : a) acționînd ca bretiliul, deci împiedicînd eliberarea de mediator adrenergic ; b) fiind adrenolitice și c) miorelaxante. În sfîrșit, există date recente care arată că benzotiadiazinele scad concentrația potasiului din peretele vascular și că această acțiune se poate corela cu efectul hipotensiv (4).

În literatură există puține date referitoare la corelațiile funcționale cardiovasculo-renale în condițiile administrării benzotiadiazinelor. Această problemă pare să fie de interes, întrucît poate aduce lămuriri asupra mecanismului de acțiune a acestor substanțe. După cum se știe, hipotensiunea poate să se producă prin două mecanisme : a) scăderea debitului cardiac și b) scăderea rezistenței periferice.

În același timp, modificările irigației renale au, după cum se cunoaște, repercusiuni asupra nivelului tensional.

În lucrarea de față s-au studiat corelațiile cardiovasculo-renale în condițiile administrării cronice la cîini a unui reprezentant al benzotiadiazinelor, hidroclorotiazida (Nefrix).

---

* Comunicare prezentată la Congresul național de fiziologie, 1964.

S-au urmărit următorii parametri : a) presiunea arterială generală ; b) debitul cardiac pe minut ; c) *clearance*-ul glomerular ; d) *clearance*-ul tubular ; e) spaţiul extracelular ; f) volumul plasmatic.

MATERIAL ŞI METODĂ

Experienţele s-au efectuat pe un număr de trei cîini[1] de sex feminin, de 18—22 kg, cu carotida tunelizată, pregătiţi după tehnica lui Leersum-Tregobov (3). La aceste animale, s-au făcut determinări de presiune arterială generală cu ajutorul metodei auscultatorice cu ajutorul unui manometru cu mercur, prevăzut cu un manşon de cauciuc, adaptat la carotida tunelizată. S-au mai determinat : debitul cardiac, prin intermediul metodei Fick directe ; *clearance*-ul glomerular cu inulină, după tehnica descrisă de Bálint şi colab. (citaţi de 6) ; *clearance*-ul tubular cu PAH [metoda lui Kedvesy (6)] ; spaţiul extracelular, prin metoda cu rodanat de sodiu (1), volumul plasmatic cu albastru Evans (1). După efectuarea acestor determinări, animalelor li se administra *per os* à jeune hidroclorotiazidă (Nefrix), în proporţie de 10 mg/kg, timp de 12 zile. După expirarea acestui termen, se repetau toate determinările. Măsurile de presiune arterială s-au făcut la 60 de minute după administrarea hidroclorotiazidei.

REZULTATE

1. *Modificările presiunii arteriale produse de hidroclorotiazidă.* Se constată, în toate cazurile, o reducere a presiunii arteriale sistolice, în timp ce presiunea arterială diastolică a scăzut mai pronunţat la un singur animal (tabelul I).

Tabelul I

Valorile tensiunii arteriale (în mmHg)

Condiţiile de experimentare	Data determinării	Cîine nr. I ♀ 21 kg	Cîine nr. 2 ♀ 18 kg	Cîine nr. 3 ♀ 22 kg
Valori tensionale martor	8.X.	165/70	165/75	
	9.X.	160/75	160/80	
	10.X.	160/70	170/7	
	12.X.	170/85	190/90	
	13.X.	165/70	180/80	
	19.X.		185/80	175/90
	21.X.		160/80	180/10
Valori tensionale după administrare de hidroclorotiazidă (Nefrix) 10 mg/kg	31.X.	170/70	180/80	190/90
	5.XI.	170/80	165/65	105/55
	9.XI.	150/70	155/70	100/60
	21.XI.	110/70	110/60	
Per os	23.XI.	105/65	115/75	
Valori tensionale după încetarea tratamentului	24.XI.	130/70	115/70	
	26.XI.	130/65	120/70	
	27.XI.	120/60	135/70	

[1] Numărul redus de animale se explică prin greutatea de a recolta, de repetate ori, probe sanguine necesare diverselor determinări la unul şi pe acelaşi animal. Nu trebuie scăpat din vedere faptul că fiecare animal este propriul său martor, determinările fiind făcute înainte.

Această reducere a presiunii arteriale se observă după 3—4 administrări. De remarcat că la prima sau a doua determinare, după începutul tratamentului cu hidroclorotiazidă, se poate observa o oarecare creştere a presiunii arteriale, care, ulterior, dispare, presiunea fie revenind la valorile de dinaintea administrării medicamentului, fie scăzînd sub aceste valori ; ulterior se produce scăderea de durată a presiunii arteriale.

Este demn de observat că toate animalele din acest grup prezentau valori ale presiunii arteriale crescute faţă de cele considerate normale. În experienţe preliminare, comunicate la Conferinţa naţională de fiziologie din Bucureşti (octombrie 1964) (14), lucrîndu-se pe animale cu presiunea arterială normală (150/90. 155/10, 140/80), am arătat că administrarea de hidroclorotiazidă, timp de 10 zile, în aceleaşi doze ca cele folosite în experienţele comunicate în lucrarea de faţă, nu duce la scăderea valorilor tensionale, în timp ce acelaşi medicament, administrat în aceleaşi condiţii la animale cu hipertensiune spontană (190/110, 180/100) produce o scădere a presiunii arteriale (mai ales a celei sistolice). Din acest motiv, considerăm că animalele noastre prezentau o hipertensiune arterială spontană moderată.

2. *Modificările debitului cardiac determinate de hidroclorotiazidă.* Administrarea hidroclorotiazidei, cel puţin în condiţiile noastre experimentale, nu duce la modificări semnificative ale debitului cardiac pe minut. Se constată, totuşi, o tendinţă de creştere a acestui parametru fiziologic (tabelul II) după administrarea medicamentului.

Tabelul II

Valorile debitului cardiac pe minut (în litere)

Nr.	Animalul de experienţă	Greutatea		Debitul cardiac	
		Înainte de tratament	După tratament	Înainte de tratament	După tratament
1	Cîine nr. 1 ♀	21 kg	19 kg	2,000	2,375
2	Cîine nr. 2 ♀	18 kg	16,500 kg	2,543	2,600
3	Cîine nr. 3 ♀	22 kg	20 kg	2,124	2,797
Media + eroarea standard				2,222 ± 0,1609	2,590 ± 0,1221
Semnificaţia diferenţelor dintre medii				P < 0,25 (nesemnificativ)	

3. *Modificările spaţiului extracelular şi a volumului plasmatic.* Apare o reducere a spaţiului extracelular (tabelul III), în timp ce volumul plasmatic scade nesemnificativ (tabelul IV) (valori raportate la greutatea corporală).

4. *Modificările* clearance-*ului glomerular şi ale celui tubular, sub influenţa hidroclorotiazidei.* Se observă o creştere statistic semnificativă, atît a *clearance*-ului glomerular, cît şi a celui tubular (tabelul V).

Tabelul III

Spaţiul extracelular

	Cîine nr. 1 ♀, 21 kg		Cîine nr. 2 ♀, 18 kg		Cîine nr. 3 ♀, 22 kg		Medii 20,333 kg	
	Înainte de tratament	După tratament	Înainte de tratament	După tratament	Înainte de tratament	După tratament	Înainte de tratament	După tratament
Extincţii medii	0,15	0,26	0,23	0,36	0,19	0,26	0,19	0,29
Corespunde în mg	0,33	0,51	0,45	0,68	0,40	0,51	0,39	0,56
Spaţiu (în ml)	6 363	4 117	3 999	2 647	5 500	4 313	5 287	3 692
Scădere (%)		35,27		33,74		21,59		21,08
Din greutatea corporală (%)	30,30	19,60	22,21	14,70	25	19,15	25,83± 2,37	17,80± 1,56
							$P < 0,05$	

Tabelul IV

Volumul plasmatic

	Cîine nr. 1 ♀, 21 kg		Cîine nr. 2 ♀, 18 kg		Cîine nr. 3 ♀, 22 kg		Medii (20,333 kg)	
	Înainte de tratament	După tratament	Înainte de tratament	După tratament	Înainte de tratament	După tratament	Înainte de tratament	După tratament
Extincţii medii	1,06	0,96	1,6	0,89	1,00	1,08	1,04	0,97
Volumul plasmatic (în ml)	931	845	900	750	1,034	864	955	819,66
Scade cu %		9,24		16,67		16,45		14,16
Din greutatea corporală (%)	4,33	4,23	5	4,16	4,70	3,92	4,67± 0,19	4,10± 0,74
							$P<0,10$ (nesemnificativ)	

Tabelul V

Valorile clearance-ului glomerular (cu inulină) şi ale celui tubular (cu PAH) (în ml)

Animalul	Valorile *clearance*-ului glomerular		Valorile *clearance*-ului tubular	
	Înainte de tratament	După tratament	Înainte de tratament	După tratament
Nr. 1 ♀, 21 kg	55	58	162	167
Nr. 2 ♀, 18 kg	53	61	153	186
Nr. 3 ♀, 22 kg	50	56	150	196
Media ± eroarea standard	52,66± 1,453	58,33± 1,394	155±3,605	183±8,534
Semnificaţia diferenţelor dintre medii	$P<0,05$ (semnificativ)		$P<0,05$ (semnificativ)	

DISCUTAREA REZULTATELOR

I. *Acţiunea asupra presiunii arteriale.* Din datele prezentate, rezultă că, în condiţiile noastre experimentale (administrarea *per os*, timp de 12 zile, a 10 mg/kg de hidroclorotiazidă), scade presiunea arterială generală şi în special cea sistolică. De notat că această scădere apare numai la animalele ce prezintă hipertensiune

spontană. Scăderea presiunii arteriale la cîinii cu hipertensiune spontană sub influenţa hidroclorotiazidei nu a fost menţionată, după cunoştinţele noastre, în literatură. Credem că aceste date merită să fie reţinute, întrucît efectele hipotensoare ale hidroclorotiazidei au fost stabilite, pînă în prezent, numai pe modele experimentale care se axează destul de mult pe hipertensiunea umană (hipertensiune prin DOCA şi prin fenomenul de regenerare renală). Or, după toate probabilităţile, hipertensiunea spontană a cîinelui are mai multe puncte asemănătoare cu hipertensiunea la om decît modelele amintite.

Datele obţinute de noi confirmă constatările făcute de Gaunt (5), după care benzotiadiazinele nu modifică presiunea arterială normală. Ele nu concordă cu concluziile lui Preziosi şi colab. (8, 9, 10, 11, 12), care au arătat că benzotiadiazinele pot scădea şi presiunea arterială normală. Este adevărat însă că în acest caz s-a lucrat pe animale narcotizate şi s-au utilizat, în general, doze mai mari, folosindu-se calea intravenoasă.

II. *Acţiunea asupra debitului cardiac.* Experienţele noastre dovedesc că în condiţii cronice, hidroclorotiazida nu modifică debitul cardiac pe minut. Aceste date confirmă constatările lui Cotăescu şi colab. (2), care au arătat, pe şobolani, că acest medicament nu modifică debitul cardiac pe minut.

Nemodificarea debitului cardiac pe minut ridică problema mecanismului prin care apare hipotensiunea posthidroclorotiazidică. Singura explicaţie posibilă este aceea a unei vasodilataţii periferice, susţinută, de altfel, şi de alţi autori. Astfel, Preziosi şi colab. (8—12) au arătat că benzotiadiazinele au un efect relaxant direct asupra musculaturii vaselor. Mai recent se susţine că *primum-movens*-ul în producerea hipotensiunii este sărăcirea în potasiu a peretelui vascular (4). Este dificil de explicat, însă, de ce scade mai mult presiunea sistolică decît cea diastolică, dacă se admite acest mecanism, prin vasodilataţie, a apariţiei hipotensiunii. S-ar putea admite că lipsa creşterii corespunzătoare a debitului cardiac nu poate compensa scăderea presiunii diastolice, ceea ce duce la o scădere importantă a presiunii sistolice.

III. *Influenţa asupra spaţiului extracelular şi a volumului plasmatic.* Scăderea spaţiului extracelular este consecinţa acţiunii diuretice a substanţei. În condiţiile noastre experimentale nu scade şi volumul plasmatic. De notat că acest ultim parametru este mai rezistent la manevrele de deshidratare ale organismului, homeostazia tinzînd, în primul rînd, la menţinerea sa în limite normale. De altfel, dacă se ia în considerare volumul plasmatic raportat nu la greutatea corporală, ci în raport cu mărimea sa iniţială se constată o scădere de 14,16%. Mai trebuie adăugat că diminuarea volumului sanguin şi a spaţiului extracelular se constată în experimentul acut ; dacă se continuă terapia cu hidroclorotiazidă, valorile amintite revin la normal (Wilkinson şi Freis, 1959 ; Conway şi Lauwers, 1960) (citaţi de 13). Foarte probabil că noi am prins o etapă intermediară între scăderea accentuată a spaţiului extracelular şi a volumului sanguin şi revenirea la normal a acestor valori.

IV. *Influenţa asupra* clearance-*urilor.* Noi constatăm o creştere, atît a *clearance*-ului glomerular, cît şi a celui tubular. Aceste date sînt în contradicţie cu cele ale lui Gaunt (5), care observase o scădere a *clearance*-ului glomerular. Motivele acestei deosebiri nu le cunoaştem. Aceste date vin în contradicţie şi cu constatările lui Cotăescu, care nu observă vreo modificare a circulaţiei renale după hidroclorotiazidă (2). În orice caz, activarea circulaţiei renale, în condiţiile debitului cardiac, nemodificat, pledează pentru acţiunea vasodilatatoare a hidroclorotiazidei. Intensificarea circulaţiei renale poate explica, în parte, şi acţiunea

hipotensivă a substanţei, dacă admitem că în producerea hipertensiunii arteriale spontane la cîini intră, ca mecanism patogenetic, producerea de renină.

In concluzie, din cercetările noastre experimentale, făcute în condiţii cronice, reiese că administrarea *per os* a hidroclorotiazidei în doză de 10 mg/kg determină o scădere a presiunii arteriale la cîinii cu hipertensiune arterială spontană, nu modifică debitul cardiac pe minut, scade spaţiul extracelular, nu modifică volumul plasmatic (raportat la greutatea corporală) şi face să crească *clearance*-ul glomerular şi cel tubular. Se poate trage concluzia că scăderea presiunii arteriale se datoreşte unei vasodilataţii periferice.

BIBLIOGRAFIE

1. BULBUCA I., GAVRILESCU S., DEUTSCH G., DIACONESCU N. — Metode de explorare a echilibrului hidro-electrolitic, Ed. medicală, Bucureşti, 1959.
2. COTĂESCU I., DEUTSCH G., DREICHLINGER O. — Cercetări experimentale privind modificările circulaţiei renale sub acţiunea unor substanţe diuretice şi saluretice, *Fiziol. norm. şi pat.*, 1964, nr. 3, p. 215.
3. CZOPP H., BERNTHAL I., MARINCHESCU C. — Lucrări practice şi metode experimentale de fiziopatologie, Ed. medicală, Bucureşti, 1959.
4. FREED S. C., GEORGE S. S., BEATHY D. — Mechanism of antyhipertensive of thiazides, *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1963, nr. 112, p. 35.
5. GOUNT R. — Comparative studies in the pharmacological effects of new diuretics in Diurese und Diuretice. Ed. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959.
6. KOVÁCH A. (sub redacţia lui) — A kiserleti orvostudomany vizsgalo modszeret, vol. III, capitolul V (autor Ballint P.), Budapesta, 1957.
7. HOLLANDER W., CHOBANIAN A. V., WILKINS E. T. — The antihypertensive actions of mercurial, thiazide ad spirolactone diuretics in Diurese und Diuretica, p. 294.
8. PREZIOSI P., MARMO P. — Ricerche sperimentale sull'attività antipertensiva della idroclorotiazide. Atti del XXI. Congresso della Società Italiana di Cardiologia, vol. II, 1959, p. 566.
9. PREZIOSI P., MARMO E., MIELE E. — Effeti dela cloro-e della idroclorotiazide sull'attività ipotensive della reserpina, *Boll. Soc. ital. Biol. Sper.*, 1960, vol. XXXVI, p. 710.
10. PREZIOSI P., MARMO E., MIELE E. — Sul. mecanismo dell effeto antipertensivo dell'idroclorotiazide. *Boll. Soc. ital. Biol. Sper.*, fasc. 24.
11. PREZIOSI P., MARMO E., MIELE E. — Azioni vascolari dell idroclorotiazide e di altri diuretici benzotiadiazinichi con particolare riguardo alla loro attività antipertensiva şi antistenocardica, *Arch. ital. Sci. Farm.*, 1961, seria III, IV, fasc. 4.
12. PREZIOSI P., MARMO E., MIELE E. — Effects of hydroclorotiazida on vascular reactivity. XXII Int. Congress of Physiological Sciences, *Abstract*, nr. 1 206.
13. SCHĂCHTER A., MAXIMILIAN V. — Medicaţia diuretică, Ed. medicală, Bucureşti, 1964.

Articol intrat în redacţie la 22.IX.1965.

Indicele de clasificare : 615.761:616.1

RÉSUMÉ

C. C. Velluda, B. Couparenco, I. Ţicşa, V. Csutak, L. Safta, R. Mocanu, Elena Popa — RECHERCHES SUR CERTAINES CORRÉLATIONS FONCTIONNELLES CARDIO-VASCULAIRES ENGENDRÉES PAR L'ADMINISTRATION CHRONIQUE D'HYDROCHLOROTHIASIDE

A des chiens on a administré par voie bucale, 12 jours durant, 10 mg/kilocorps d'hydrochlorothiaside (Nefrix). Ce délai passé, les suivantes modifications ont été enregistrées par rapport au valeurs anterieures au traitement :

1. Diminution de la pression arterielle générale, surtout de celle systolique, chez les animaux à hypertension artérielle spontanée ; pas de modifications de la tension chez les chiens normotensifs
2. Invariabilité du débit cardiaque par minute.
3. Diminution de l'espace extra-cellulaire.
4. Invariabilité du volume plasmatique rapporté au poids corporel.
5. Augmentation des clearances glomérulaire et tubulaire.

Les A. attribuent l'action hypotensive de l'hydrochlorothiaside à la vaso-dilatation périphérique.

ZUSAMMENFASSUNG

C. C. Velluda, B. Cuparencu, I. Ţicşa, V. Csutak, L. Safta, R. Mocanu, Elena Popa — UNTERSUCHUNGEN ÜBER MÖGLICHE FUNKTIONELLE KREISLAUF- UND NIERENBEZIEHUNGEN UNTER EINFLUSS EINES PROTRAHIERTEN HYDROCHLORTHIAZIDGEBRAUCHS

Eine Gruppe von Hunden erhielt 12 Tage lang peroral 10 mg/kg Hydrochlorthiazid (Nefrix). Nach Ablauf dieser Zeit konnte man folgende Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten feststellen :

1. Absinken der allgemeinen Blutdruckwerte in erster Linie des systolischen Drucks, bei den Tieren mit spontaner Hypertonie und Ausbleiben ieder Druckveränderung bei denjenigen mit normalem Blutdruck.
2. Das Herzminutenvolumen ändert sich nicht.
3. Der extrazelluläre Raum wird kleiner.
4. Das Plasmavolumen ändert sich nicht im Verhältnis zum Körpergewicht.
5. Die Glomerulus- und Tubulus-Clearance weist einen Anstig auf.

Es wird angenommen, dass die hypotensive Wirkung von Hydrochlorthiazid einer Erweiterung der peripheren Gefässe zuzuschreiben ist.

SUMMARY

C. C. Velluda, B. Cuparencu, I. Ticşa, V. Csutak, L. Safta, R. Mocanu, Elena Popa — STUDIES ON SOME CARDIOVASCULAR AND RENAL FUNCTIONAL CORRELATIONS UNDER THE INFLUENCE OF CHRONICAL ADMINISTRATION OF HYDROCHLORTHIAZIDE

Oral administration of 10 mg/kg chlorthiazide (Nefrix) per day in dogs, during 12 days, the following alterations were found at the end of this period, as compared with data found previously :

1. A lowering of the figures of general arterial blood pressure, especially of the systolic, in the animals showing spontaneous arterial hypertension as well as the absence of blood pressure elterations in dogs with normal blood pressure.

2. Cardiac output rate per minute no altered.

3. Extracellulary space diminished.

4. Plasma volume ratio to body weight unchanged.

5. Glomerular and tubular *clearence* increased.

Hypotensive action of hydrochlorthiazide is considered to be due to peripheral vasodilatation.

РЕЗЮМЕ

К. К. Веллуда, Б. Купаренку, И. Цикша, В. Чутак, Л. Сафта Р. Мокану, Елена Попа — ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И ПОЧЕЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СООТНОШЕНИЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ХРОНИЧЕСКИХ НАЗНАЧЕНИЙ ГИДРОХЛОРТИАЗИДА

При пероральном введении собакам в течении 12 ней по 10 мг/кг веса тела гидрохлоротиазида (препарат Нефрикс), были установлены в конце этого промежутка времени нижеследующие изменения по сравнению с существовавшими до этого значениями:

1. Снижение общих значений артериального давления, в особенности — систолического, — у животных со спонтанной артериальной гипетонией и отсутствие этих изменений у собак с нормальным артериальным давлением.

2. Минутный объем сердечного кровообращения не изменяется.

3. Внеклеточные пространтва уменьшаются.

4. Отношение: объем плазмы/вес тела не изменяется.

5. Повышается клубочковый и канальцевый клиренс.

Авторы объясняют гипотензивное действие гидрохлортиазида расширением периферических сосудов.

Farmacia vol. XIV, nr. 2, anul 1966

TEHNICĂ ȘI RAȚIONALIZAREA MUNCII

Contribuții la prepararea soluțiilor perfuzabile de bicarbonat de sodiu

P. GOTTERBARM, M. CRISTEȚIU, S. MICLĂUȘI, A. CRIȘAN

Lucrare efectuată în Laboratorul de control regional al medicamentelor, Regiunea Timișoara

Prepararea corectă a soluțiilor perfuzabile de bicarbonat de sodiu întîmpină și azi, în multe farmacii, greutăți tehnice, cu toate că în literatura de specialitate s-au făcut numeroase lucrări în acest sens. Dintre acestea, amintim doar pe cele în care s-au făcut studii critice mai amănunțite ale majorității metodelor propuse și în care sînt citate lucrările în cauză (1, 2, 3, 4, 5). Aceasta pentru a nu repeta cele expuse în lucrările amintite.

Toate metodele încearcă să obțină, cu ajutorul unei aparaturi mai mult sau mai puțin complexe și prin tehnici de lucru complicate sau mai simple, ca soluțiile de bicarbonat de sodiu să nu conțină — după sterilizare — urme de carbonat de sodiu, foarte dăunător în perfuzii. Deoarece soluțiile perfuzabile de bicarbonat de sodiu sînt și un medicament de urgență, metodele utilizate pentru prepararea lor trebuie să fie și cît se poate de expeditive, păstrarea lor gata preparate fiind limitată doar la cîteva zile.

Cea mai expeditivă este, desigur, metoda propusă de Dăianu și Bzduch (5), care dizolvă bicarbonatul de sodiu într-o soluție sterilă de glucoză 5%, gata preparată și păstrată la îndemînă. Dar aici se neglijează complet, în primul rînd, cele mai elementare cerințe ale bacteriologiei, netinîndu-se seama de faptul că însuși bicarbonatul poate fi infectat, lucru dovedit, de altfel, de Moldovanu (2) și în al doilea rînd nu se filtrează amestecul după dizolvarea bicarbonatului. Or, fiecare farmacist practician știe și a constatat că nici o substanță, fie ea și „pro analysi", nu dă soluții așa de clare încît acestea să poată fi folosite direct la perfuzii fără a fi filtrate. Sînt prezente totdeauna impurități mecanice, care, oricînd, pot provoca o embolie.

Faptul că metoda a fost folosită în mai multe cazuri fără a provoca accidente, nu numai de autorii români, ci și de cei francezi, pe a căror experiență se bazează de fapt, dovedește doar că factorul „noroc" a jucat, în toate cazurile, un rol foarte mare. Dar pe acest factor care este cunoscut, de altfel, ca fiind

extrem de capricios, nu trebuie să ne bazăm, ci trebuie să filtrăm şi sterilizăm neapărat orice soluţie perfuzabilă sau injectabilă.

Procedeul recomandat de Moldovanu (2), împreună cu completările lui (3), poate fi aplicat destul de uşor în condiţiile actuale de lucru din unele farmacii. Dar nu toate farmaciile dispun în orice moment şi în oricare anotimp de gheaţă pentru prepararea unuia din amestecurile refrigerente propuse, necesar răcirii soluţiei.

De asemenea, nu se ţine seama de posibilitatea preexistenţei carbonatului de sodiu, chiar în bicarbonatul de sodiu, care conţine, în majoritatea cazurilor, chiar şi în loturile „pro analysi" mai des folosite, un exces de carbonat. Această cantitate de carbonat va persista mereu în soluţiile perfuzabile, cu oricîte precauţii ar fi fost preparate.

Acestor cantităţi de carbonat de sodiu li se mai adaugă apoi cele rezultate, în mod inevitabil, în timpul manipulărilor ulterioare, cum sînt dizolvarea substanţei, filtrarea soluţiei şi sterilizarea. Mereu sînt pierderi mici, dar inevitabile şi nerecuperabile de CO_2, în urma cărora vom obţine totdeauna soluţii sterile de bicarbonat de sodiu, care vor conţine cantităţi mai mari sau mai mici de carbonat de sodiu.

Aceste constatări nu au putut fi observate de Moldovanu în lucrarea sa (2), deoarece autorul urmăreşte doar variaţiile de pH ale soluţiilor în diferite stadii de preparare. Dar pH nu este concludent nici la amestecuri de bicarbonat cu carbonat în diferite concentraţii, aşa cum nu este concludent nici la soluţii care conţin numai bicarbonat, dar în diferite concentraţii, cum constată însuşi autorul în lucrarea sa.

Din cercetările noastre personale rezultă că bicarbonatul de sodiu din farmacii conţine carbonat de sodiu de la 1 la 2,5%. Soluţiile acestor probe de bicarbonat de sodiu au prezentat un pH în jurul cifrei de 8, indiferent de conţinutul lor în carbonat de sodiu. Determinarea a fost făcută cu hîrtie indicatoare de pH.

Pentru a ne convinge că simpla determinare de pH nu este o indicaţie a purităţii soluţiilor respective, am adăugat soluţiilor de bicarbonat de sodiu cantităţi diferite de carbonat de sodiu, în aşa fel încît concentraţia acestuia să ajungă pînă la 5%, în raport cu bicarbonatul de sodiu din soluţie. Aceste soluţii aveau toate acelaşi pH egal cu 8, indiferent de concentraţia lor în carbonat de sodiu.

În scopul determinării gradului de descompunere a bicarbonatului de sodiu în timpul tuturor manipulărilor necesare la prepararea soluţiilor perfuzabile, noi am titrat acidimetric, indicator fenolftaleină, carbonatul de sodiu dintr-o serie de soluţii sterile şi de diferite concentraţii în bicarbonat de sodiu de 1,40—3 — 5—7%. Am găsit valori cuprinse între 3 şi 5%, raportate la cantităţile de bicarbonat de sodiu întrebuinţate.

Rezultă deci că în timpul dizolvării substanţei, filtrării şi sterilizării soluţiilor, sînt pierderi de bioxid de carbon, care generează şi măresc treptat cantitatea de carbonat de sodiu, din soluţiile sterile şi care se adaugă cantităţilor de carbonat de sodiu deja preexistente în majoritatea loturilor de bicarbonat de sodiu întrebuinţate pentru prepararea soluţiilor perfuzabile.

Pentru retransformarea acestui carbonat de sodiu din soluţiile perfuzabile în bicarbonat de sodiu, trebuie introduse, în soluţiile sterile, cantităţile necesare de bioxid de carbon, de asemenea steril.

În scopul acesta ne-am gîndit că cea mai simplă metodă este generarea bioxidului de carbon necesar chiar în flacoanele cu soluţiile sterile, prin descompu-

nerea cu o soluţie sterilă de acid lactic a unei cantităţi determinate de bicarbonat din soluţie. Bioxidul de carbon astfel rezultat va retransforma cantitativ carbonatul de sodiu din soluţie în bicarbonat de sodiu şi astfel vom avea deplina siguranţă că soluţiile de bicarbonat de sodiu nu vor mai conţine nici urme de carbonat de sodiu.

TEHNICA DE LUCRU

Se vor utiliza exclusiv flacoane tip sînge conservat. Flacoanele trebuie desalcalinizate prin fierberea lor într-o soluţie de 1—2% de acid clorhidric sau umplute cu această soluţie şi autoclavate. Desalcalinizarea se poate face şi după procedeul recomandat de Moldovanu (3).

Bazîndu-ne pe constatările noastre că din bicarbonatul de sodiu întrebuinţat se vor descompune în total cel mult 5%, pentru regenerarea căruia vom avea nevoie, deci, tot de aceeaşi cantitate, noi am mărit în aceeaşi proporţie cantitatea de bicarbonat de sodiu. Propunem să se mărească chiar cu 10% cantitatea prescrisă de bicarbonat, pentru a preveni orice eventualitate. Se va cîntări, deci, cu 10% mai mult decît cantitatea prescrisă de bicarbonat de sodiu.

Solvarea bicarbonatului de sodiu se poate face în mod obişnuit, evitînd, însă, pe cît posibil, o agitare prea puternică, în cazul preparării soluţiilor izotonice de 1,25—1,40%. În cazul soluţiilor de 3—5—7% este recomandabil procedeul de solvire preconizat de Moldovanu (2), adică în flacoane de tip sînge conservat, umplute aproape complet şi la nevoie chiar încălzite în baia de apă la o temperatură de 30—40°. Dar răcirea flacoanelor se poate face la un curent obişnuit de apă rece, nefiind nevoie de unul din amestecurile refrigerente recomandate în lucrarea amintită (2).

Filtrarea soluţiilor se face în mod obişnuit în flacoane de tip sînge conservat, curate şi dezalcalinizate.

Închiderea flacoanelor trebuie făcută numai cu dopuri de cauciuc noi, deci neperforate cu ace şi fără alte defecte. Garnitura metalică trebuie să fie bine strînsă.

Sterilizarea soluţiilor în baia de apă în fierbere, timp de 30 de minute, este suficientă după experienţele noastre şi după examenul bacteriologic al soluţiilor.

Separat se mai prepară o soluţie sterilă de acid lactic n/l după toate regulile de preparare şi sterilizare a soluţiilor injectabile. Această soluţie se păstrează tot într-un flacon tip sînge conservat.

După răcirea soluţiilor de bicarbonat şi deci a redizolvării bioxidului de carbon degajat în timpul sterilizării, injectăm, prin dopul de cauciuc, cu o seringă sterilă tip Luer, prevăzută cu un ac steril, în fiecare flacon, o cantitate determinată din soluţia sterilă de acid lactic n/l.

Bioxidul de carbon rezultat din reacţie, fiind chiar într-un mic exces, va retransforma cantitativ carbonatul de sodiu, existent în soluţie, în bicarbonat de sodiu. Lactatul de sodiu format în cantitate echivalentă acidului lactic adăugat soluţiei de bicarbonat, fiind într-o concentraţie relativ mică, nu influenţează cu nimic efectul terapeutic al soluţiei.

Cantităţile de acid lactic n/l necesare descompunerii bicarbonatului de sodiu adăugat în plus cu 10% şi producerii bioxidului de carbon necesar retransformării carbonatului în bicarbonat sînt cele indicate în tabelul I.

Tabelul 1

	100 ml soluţie $NaHCO_3$			
			după sterilizare	
$NaHCO_3$ prescris (g)	$NaHCO_3$ cîntărit (g)	Acid lactic n/l adăugat după sterilizare (în ml)	$NaHCO_3$ rămas (g)	Lactat de sodiu rezultat (g)
1,40	1,54	1,60	1,40	0,18
3,00	3,30	3,60	3,00	0,40
5,00	5,50	6,00	5,00	0,67
7,00	7,70	8,30	7,00	0,93

Pentru conservarea în timp a soluţiilor perfuzabile de bicarbonat de sodiu, recomandăm aplicarea metodei de stabilizare a acestor soluţii, propusă de Moldovanu (3), care constă în adăugarea soluţiilor EDTA în proporţie de 0,20‰.

CONCLUZII

Prin aplicarea tehnicii de lucru propusă, se simplifică mult procedeul de prepararea soluţiilor perfuzabile de bicarbonat de sodiu şi se obţin soluţii garantat lipsite de carbonat de sodiu.

Nu mai este nevoie de răcirea soluţiilor cu ajutorul amestecurilor refrigerente în timpul dizolvării substanţei şi filtrării soluţiilor.

Prin adăugarea unor cantităţi determinate dintr-o soluţie sterilă de acid lactic n/l soluţiilor sterile de $NaHCO_3$ şi generarea, în felul acesta, a unui exces de CO_2, se asigură retransformarea cantitativă în bicarbonat de sodiu, atît a carbonatului de sodiu preexistent în majoritatea loturilor de bicarbonat de sodiu din farmacii, cît şi celui rezultat în timpul preparării soluţiilor prin pierderi inevitabile de CO_2.

Cantităţile mici de lactat de sodiu formate nu influenţează cu nimic efectul terapeutic al soluţiilor.

BIBLIOGRAFIE

1. HAGELSTEIN F. — *Pharmazie,* 1956, nr. 6, p. 398.
2. MOLDOVAN A. — *Farmacia (Buc.),* 1958, nr. 5, p. 451.
3. MOLDOVAN A. — *Farmacia (Buc.),* 1962, nr. 11, p. 641.
4. STANCIU N., OPARI A., ISBĂŞESCU C., BERAL H. — *Farmacia (Buc.),* 1958, nr. 2, p. 155.
5. DĂIANU GH., BZDUCH E. — *Farmacia (Buc.),* 1962, nr. 2, p. 107.

Articol intrat în redacţie la 5.VII.1965.

Indicele de clasificare: 615.732.135

Farmacia, vol. XIV, nr. 2, anul 1966

Contribuții la dozarea salolului *

E. GAVRILĂ, MARILENA BRAUN

Lucrare efectuată în cadrul Laboratorului regional de controlul medicamentelor, Craiova

Salolul este un ester al acidului salicilic cu fenolul.

Se prezintă ca o pulbere albă, cristalină, avînd un miros slab de fenol, fără gust, aproape insolubil în apă, solubil în 10 părți alcool, ușor solubil în eter și cloroform.

Este folosit în terapeutică ca antiseptic intestinal, datorită faptului că în mediul alcalin, cum este cazul în intestinul subțire, se descompune punînd în libertate fenol și acid salicilic, cu proprietăți antiseptice. În mediu acid, deci în stomac, nu se descompune. Pe această proprietate se bazează folosirea lui la acoperirea pilulelor, care trebuie să treacă neschimbate prin stomac și să-și elibereze conținutul lor în intestin. Datorită faptului că descompunerea salolului se produce încet, se întrebuințează, de cele mai multe ori, pentru dezinfecția intestinului subțire, în tulburări de fermentație, diaree. febră tifoidă. Se mai întrebuințează în dezinfecția căilor urinare, în gargarisme dentare. Are proprietatea de a absorbi lumina ultravioletă, introducîndu-se în preparatele pentru prevenirea arsurilor solare.

Pentru determinarea cantitativă a salolului, se folosește proprietatea pe care o are de a se saponifica cu hidroxid de sodiu. Se retitrează excesul de hidroxid de sodiu cu acid clorhidric (metoda Babici) sau, după saponificarea salolului cu hidroxid de sodiu, se titrează fenolul și acidul salicilic bromatometric (metoda Dey-Teggert), metodă folosită și de F.R. ed. a VII-a și ed. a VIII-a.

Principiul metodei. Metoda preconizată de noi se bazează pe proprietatea pe care o are salolul de a se dizolva într-un solvent organic, care să-i mărească aciditatea și titrarea cu metoxid de sodiu la indicator albastru de timol.

Reactivii utilizați :

1. Dimetilformamidă (R).
2. Metoxid de sodiu 0,1 N.
3. Albastru de timol 0,10% în dimetilformamidă.

Tehnica metodei. Se cîntărește la balanța analitică o cantitate de circa 0,20 g salol, se introduce într-un vas de titrare de 100 ml ; se dizolvă în dimetilformamidă neutralizată, se adaugă 1—2 picături indicator albastru de timol în dimetilformamidă și se titrează cu metoxid de sodiu pînă la viraj albastru intens. 1 ml metoxid de sodiu 0,1 N corespunde la 0,021 42 g salol ; rezultatele sînt expuse în tabelul I.

Am căutat să determinăm salolul în diferite amestecuri medicamentoase. Pentru analiză am folosit următoarea formulă :

Salol	0,10 g
Urotropină	0,50 g

* Comunicare prezentată în cadrul Simpozionului de farmacie de la Bacău la 17—19.IX.1965.

Tabelul I

Numărul probei	Grame salol luat în lucru	Grame salol găsit la dozare	Salol (%)	Eroare față de medie
1	0,257 3	0,254 7	99	−0,10
2	0,203 1	0,201 5	99,23	+0,13
3	0,209 8	0,207 7	99,01	−0,09
4	0,175 4	0,173 9	99,12	+0,02
5	0,350 5	0,347 7	99,21	+0,11
6	0,174 4	0,172 8	99,06	−0,04
			Media 99,10	

Se dizolvă o cantitate de amestec în cloroform și se titrează urotropina cu acid percloric 0,10 N în dioxan, în prezența roșului de metil în cloroform 0,10% ca indicator, la viraj de la galben la violet.

O altă parte de amestec se dizolvă în dimetilformamidă neutralizată, circa 20 ml, la albastru de timol, și se titrează în metoxid de sodiu 0,10 N la indicator albastru de timol 0,10% în dimetilformamidă la viraj albastru intens.

TEHNICA DE LUCRU

Dozarea urotropinei. Se ia o cantitate de circa 0,20 g amestec și se dizolvă în 20 ml cloroform. Se titrează cu acid percloric 0,10 N urotropină, în prezența roșului de metil ca indicator, pînă la viraj de la galben la violet, 1 ml acid percloric 0,10 N corespunde la 0,014 02 g urotropină.

Dozarea salolului. Se ia o cantitate de circa 0,30 g amestec, se dizolvă în 20 ml dimetilformamidă neutralizată la albastru de timol și se titrează cu metoxid de sodiu 0,10 N la indicator albastru de timol în dimetilformamidă la viraj albastru intens, 1 ml metoxid de sodiu 0,10 N corespunde la 0,021 42 g salol.

Rezultatele obținute sînt menționate în tabelul II.

Tabelul II

Numărul probei	Cantitatea luată în lucru	Cantitatea găsită pe praf		Eroare față de medie	
		Salol	Urotropină	Salol	Urotropină
1	0,301 1	0,105 9	—	+0,000 3	—
2	0,233 4	0,105 4	—	−0,000 2	—
3	0,314 7	0,105 6	—	0,000 0	—
4	0,194 1	—	0,497 0	—	+0,000 9
5	0,205 5	—	0,497 0	—	+0,000 9
6	0,208 3	—	0,494 3	—	−0,001 8
	Media	0,105 6	0,496 1		

CONCLUZII

Am stabilit o nouă metodă de titrare a salolului în mediu neapos, folosind proprietatea acestuia de a se dizolva în solvenți organici care să-i mărească aciditatea și titrarea acestuia cu metoxid de sodiu avînd ca indicator albastru de timol în dimetilformamidă. Titrarea este mai rapidă decît cele citate în literatură și cu rezultate tot atît de exacte.

Am aplicat aceeași metodă și pentru dozarea salolului în amestecuri cu urotropina obținînd rezultate satisfăcătoare.

Articol intrat în redacție la data de 27.IX.1965.

Indicele de clasificare: 615.752.1—015.13

Farmacia, vol. XIV, nr. 2, anul 1966

Comportarea la autoclavare a soluției injectabile de tiamină

FLORICA MIHĂILESCU, E. SAVOPOL

Deşi cunoscută din anul 1912, tiamina mai constituie încă o problemă de actualitate, în ceea ce priveşte asigurarea stabilităţii soluţiei sale apoase, îndeosebi a soluţiei injectabile 5%.

Datorită constituţiei sale — un ciclu pirimidinic unit de un ciclu tiazolic printr-o grupare metilenică —, molecula tiaminei prezintă o deosebită sensibilitate faţă de căldura excesivă şi variaţiile mari de pH, avînd ca punct sensibil gruparea metilenică.

Degradarea tiaminei în soluţie apoasă reprezintă un proces foarte complex, viteza reacţiei fiind dependentă de pH, de temperatură, de tăria ionică, de prezenţa oxidanţilor, a urmelor de metale grele etc.

Mecanismul scindării moleculei de tiamină a fost evidenţiat de Fernandez şi Bermejo (1), care îl consideră ca pe un fenomen ce se poate exprima strict printr-o expresie cinetică de ordinul I.

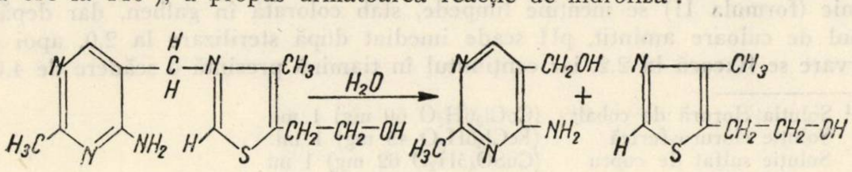
Higuchi şi colab. (2), studiind hidroliza tiaminei în soluţii apoase ca atare, netamponate şi la diferite pH, admit existenţa a cel puţin patru reacţii separate şi anume :

— la pH sub 1, are loc o cataliză acidă, ce conduce la formarea oxitiaminei ;

— la pH cuprins între 1 şi 6, are loc o scindare hidrolitică, ce conduce la pirimidină şi o funcţie tiazolică ;

— la pH peste 6, are loc o scindare hidrolitică cu formare de pirimidindiamină şi alţi produşi nedeterminaţi ;

— în mediu alcalin, degradarea urmează un mecanism de cataliză bazică, conducînd la pirimidină şi o funcţie tiazolică. Watanabe (3), studiind degradarea hidrolitică în funcţie de temperatură şi pH (soluţii cu pH = 3,5, menţinute timp de 12 ore la 140°), a propus următoarea reacţie de hidroliză :



Într-o publicaţie mai recentă (4), acelaşi autor, revăzînd proprietăţile fizico-chimice ale tiaminei, arată că în zona alcalină degradarea este mai complexă. De asemenea, în condiţiile unei acidităţi puternice, produsele de degradare sînt altele.

Lhoest, Brusse şi Baumann (5) separă şi identifică cromatografic produsele de degradare ; aceşti autori arată că în funcţie de pH se formează, progresiv, forma carbinolică a tiaminei şi a tiocromului, doi derivaţi de pirimidină şi alţi produşi încă neidentificaţi.

Aceste reacţii hidrolitice sînt mai accentuate la soluţiile mai concentrate, care, în condiţiile sterilizării prin autoclavare, se colorează şi depun precipitate imediat sau în cursul conservării.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Întrucît, ca atare, tiamina în soluţie apoasă nu rezistă la autoclavare, ne-am propus, în lucrarea de faţă, să studiem cîţiva stabilizanţi, în vederea obţinerii de soluţii injectabile sterile stabile la autoclavare şi la conservare.

În acest scop, s-au preparat soluţii de tiamină în concentraţie de 5%, care s-au sterilizat la 120°, timp de 30 de minute, şi s-a urmărit comportarea în timp a acestora, în prezenţa următorilor stabilizanţi : clorhidrat de D.L. cisteină, tiouree şi acid glutamic.

Soluţiile au fost preparate după următoarele formule :

	I	II	III	IV	V
Clorhidrat de tiamină	5,00 g	5,00 g	5,00 g	5,00 g	5,00 g
Clorhidrat de D.L. cisteină	0,15 g	0,15 g	—	—	—
Acid glutamic	—	0,10 g	—	0,10 g	—
Tiouree	—	—	0,15 g	—	—
Apă *q.s*	100,0 g	100,0 g	100,0 g	100,0 g	100,0 g

Rezultatele obţinute după conservare timp de un an sînt prezentate în graficul din fig. 1, întocmit pe baza rezultatelor obţinute prin metode analitice clasice, confirmate prin determinări spectrofotometrice în U.V.

Din cercetarea graficului din fig. 1, se pot face următoarele observaţii :

După un an de conservare :

— tiamina în atenţia stabilizanţilor (formula V) se colorează în galben, depăşind etalonul de culoare admis pentru produsul industrial [1] şi prezintă un abundent precipitat alb floconos ; pH soluţiei variază de la 2,7 la 2,4, iar conţinutul în tiamină prezintă o scădere de 6,5% ;

— în prezenţa tioureei, soluţia de tiamină (formula III) se menţine clară şi incoloră, pH variază de la 2,7 la 3,0, iar conţinutul în tiamină prezintă o scădere de 5,3% ;

— soluţia de tiamină, în prezenţa acidului glutamic (formula IV), se colorează în galben, depunînd un precipitat foarte fin ; conţinutul în tiamină prezintă o scădere de 6% faţă de concentraţia iniţială ;

— soluţia de tiamină, în prezenţa clorhidratului de cisteină şi a acidului glutamic (formula II) se menţine limpede, slab colorată în galben, dar depăşind etalonul de culoare amintit, pH scade imediat după sterilizare la 2,0, apoi prin conservare se fixează la 2,2, iar conţinutul în tiamină prezintă o scădere de 4,0% ;

---

[1] Soluţia clorură de cobalt ($CoCl_2 6H_2O$ 60 mg) 1 ml.
Soluţie cloruro-ferică ($FeCl_3 6H_2O$ 45 mg) 1 ml.
Soluţie sulfat de cupru ($CuSO_4 5H_2O$ 62 mg) 1 ml.

— soluţia de tiamină, în prezenţa clorhidratului de cisteină (formula I) se colorează uşor în galben, sub etalonul de culoare amintit ; se menţine limpede, pH scade de la 2,7 la 2,1, iar conţinutul în tiamină scade numai cu 1,1%.

Viteza de degradare a tiaminei variază deci în funcţie de stabilizantul utilizat.

De remarcat alura curbelor de degradare, care indică un ritm de degradare în timp, diferit dependent de stabilizantul utilizat.

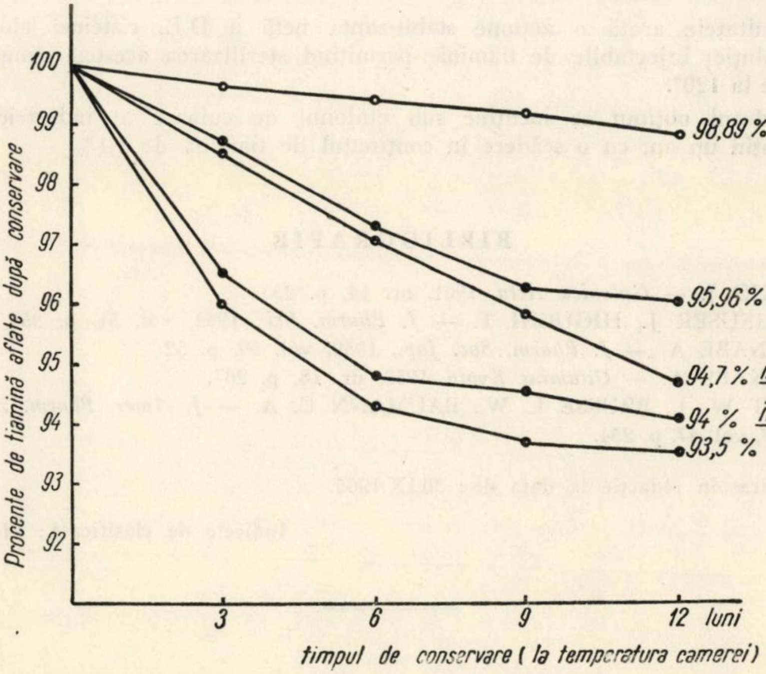


Fig. 1.

La soluţiile de tiamină preparate fără stabilizanţi, în primele 6 luni, procesul de degradare este foarte accentuat şi apoi mai lent, rezultînd produşi coloranţi, solubili şi insolubili, ultimii avînd o coloraţie mai deschisă.

Acidul glutamic influenţează foarte puţin degradarea, ritmul însă este analog cu al soluţiei preparate fără stabilizanţi.

Cisteina, în prezenţa acidului glutamic, modifică configuraţia curbei, micşorînd viteza de degradare, în sensul că aceasta este mai uniformă şi cantitativ mai scăzută. Prezenţa cisteinei scade pH, în mediul acid creat nu se mai formează produsul de degradare insolubil ci numai cel solubil colorat în galben.

Cisteina fără alt adaos stabilizează cel mai bine tiamina. Degradarea vitaminei se face într-o proporţie mică (1,1% în timp de 1 an), înscriindu-se pe o dreaptă.

Tioureea, deşi nu împiedică degradarea tiaminei după cum reiese din fig. 1, nu duce la soluţii colorate, ceea ce ne-a permis să presupunem că produşii de descompunere rezultaţi sînt solubili şi incolori.

Din verificările cromatografice efectuate în vederea elucidării acestui aspect, considerăm că în cazul adaosului de tiouree produsul de degradare rezultat este un complex între tiouree și tiamină, prezentînd un Rf deosebit de al tiaminei.

CONCLUZII

Sînt prezentate date comparative asupra modului cum se comportă tiamina în soluții apoase cu o concentrație de 5% la autoclavare, în prezența unor stabilizanți.

Rezultatele arată o acțiune stabilizantă netă a D.L. cisteinei clorhidrice asupra soluției injectabile de tiamină, permițînd sterilizarea acesteia, timp de 30 de minute la 120°.

Produsul obținut se menține sub etalonul de culoare al industriei, timp de cel puțin un an, cu o scădere în conținutul de tiamină de 1,1%.

BIBLIOGRAFIE

1. BERMEJO J. — *Galenica Acta,* 1961, nr. 14, p. 255.
2. WINDHEUSER J., HIGUCHI T. — *J. Pharm. Sci.,* 1962, vol. 51, p. 354.
3. WATANABE A. — *J. Pharm. Soc. Jap.,* 1939, vol. 59, p. 52.
4. WATANABE A. — *Vitamins Kyoto,* 1959, nr. 18, p. 267.
5. LHOEST W. J., BRUSSE L. W., BAUMANN C. A. — *J. Amer. Pharm. Ass. Sci.,* 1958, vol. 47, p. 254.

Articol intrat în redacție la data de : 30.IX.1965.

Indicele de clasificare: 615.739 B_1

Farmacia, vol. XIV, nr. 2, anul 1966

ORGANIZARE FARMACEUTICĂ

Evidența produselor farmaceutice cu termen de expirare în farmaciile din Regiunea Crișana

COCA MIREILLE

Lucrare efectuată la Oficiul farmaceutic raional Crișana

Numărul mereu crescut, în ultimul timp, al produselor farmaceutice care au stabilită o perioadă de valabilitate duce la necesitatea ținerii unei evidențe atente a acestor produse, în vederea dării în consum în timp util, evitîndu-se posibilitatea de a rămîne neutilizate din cauza expirării termenului.

Analizînd modul — arbitrar — în care era condusă această evidență în farmaciile din regiunea Crișana (acolo unde exista o evidență oarecare), am constatat lipsa de eficiență a diverselor forme utilizate, defectul principal constînd în faptul că toate formele de evidență analizate aveau ca element de bază produsul.

Începînd din luna octombrie 1964, am introdus în subunitățile Oficiului Crișana un nou sistem, care are ca element de bază, nu produsul, ci data.

★

„Caietul de evidență al produselor cu termen de expirare" are notate, pe primele trei pagini, denumirea produselor respective, grupate pe forme farmaceutice și, natural, înscrise în ordine alfabetică :

Comprimate	*Soluții*	etc.
Acidopeps		
Aureociclin		
Bergonal		
etc.		

Începînd cu pagina a patra, fiecare pagină poartă ca titlu o lună a anului în curs (caietul se poate utiliza timp îndelungat, înscriindu-se atîtea luni în continuare, cît permite numărul paginilor sale).

Fiecare pagină conține patru rubrici, în care se înscriu denumirea produsului, data intrării, numărul actului de intrare și cantitatea intrată.

Conducerea evidenței după acest caiet are două etape :

1. La primirea unui transport de marfă se controlează, după primele pagini ale caietului, toate produsele care au termen de expirare și se notează la pagina care corespunde cu data de expirare înscrisă pe ambalaj.

O filă din caiet va arăta astfel :

Februarie 1966

Denumirea produsului	Data intrării	Nr. actului de intrare	Cantitatea intrată
Vit. F. soluţie	25.X.1965	Factura nr. 5 348	60 de flacoane
Unguent aureociclină	25.XI.1965	Factura nr. 7 946	200 de tuburi

În cazul în care termenul de expirare marcat pe ambalaj este mai înaintat, înscrierea produsului respectiv în caietul de evidenţă nu se va mai face de loc, deoarece perioada de conservare a oricărui produs într-o farmacie este limitată, de la început, de către viteza de circulaţie stabilită de Serviciul comercial pentru fiecare unitate.

2. În fiecare lună, în jurul datei de 20, se controlează paginile care reprezintă următoarele 3, 4 luni.

Astfel, în 20.IX.1965 se citesc paginile : octombrie 1965, noiembrie 1965, decembrie 1965 şi ianuarie 1966. În cazul în care există la pagina ianuarie 1966 înscris un produs care se mai află în farmacie într-o cantitate ce se apreciază că nu va putea fi consumată, este timp suficient pentru a putea fi livrat unei alte unităţi sau depozitului regional.

Tot cu această ocazie, se vor şterge cu o linie produsele care s-au consumat.

★

Faţă de sistemele de evidenţă utilizate anterior, acest caiet prezintă avantaje evidente şi este condus cu multă uşurinţă de către unităţi.

1. Se exclude cu desăvîrşire posibilitatea de „a scăpa din vedere“ un produs al cărui termen de expirare este foarte apropiat şi deci „găsirea“, cu ocazia inventarelor, a unor produse expirate, fapt pînă acum întîlnit foarte frecvent.

2. Conducerea acestui caiet nu este laborioasă, făcîndu-se într-un timp foarte scurt.

3. Întocmirea şi conducerea la zi a acestei evidenţe se poate încredinţa unui cadru mediu, descongestionîndu-se, astfel, munca farmacistului.

4. Dă posibilitatea de verificare a judiciozităţii cu care a fost întocmit stocul normat pe sortiment.

Articol intrat în redacţie la 30.VIII.1965.

Indicele de clasificare : 614.27 : 615.45

RECENZII

FORTSCHRITTE DER ARZNEIMITTELFORSCHUNG (PROGRESE ALE CERCETĂRILOR FARMACEUTICE)

Ernst Jucker

vol. VIII, Ed. Birkhäuser, Basel şi Stuttgart, 1965

Ca şi volumele precedente, volumul VIII reuneşte o serie de monografii, care tratează diverse probleme ale ştiinţelor farmaceutice. Elaborarea acestora este făcută de specialişti din domeniile respective, încît fiecare monografie constituie o sursă de informare rapidă şi în acelaşi timp aprofundată pentru cercetătorii din alte ramuri înrudite, ferindu-i de o specializare îngustă.

Dr. G. Woolfe, şeful grupului de chemoterapie de la departamentul de cercetare al companiei Boot din Nottingham (Anglia), este autorul monografiei „Chemoterapia amebiazelor".

După o expunere succintă a tehnicilor de testare a activităţii amebicide *in vitro* şi *in vivo,* autorul trece în revistă principalele medicamente folosite în tratamentul amebiazelor, ocupîndu-se de structură, activitate, farmacologie şi întrebuinţare clinică. Alături de medicamentul amebicid clasic — emetina — şi de derivatul său — 2-dehidroemetina —, sînt studiate o serie de medicamente recente cu structuri diferite : un antibiotic, *paromomicina ; bialilamicolul* şi analogii săi ; *entobexul* şi alte fenantroline ; *mantomida* şi derivaţii săi ; *diloxanida (entamida)* şi derivaţii (în special *furamida*) şi *mebinolul (clorofenoxamida).* Dintre acestea, cele mai active şi mai puţin toxice s-au dovedit paromomicina, entobexul, furamida şi mebinolul. Monografia scrisă în limba engleză este urmată de 198 de referinţe bibliografice.

Dr. L. Decsi, de la Institutul de farmacologie din Pécs (Ungaria), se ocupă de „Efectele biochimice ale medicamentelor, care acţionează asupra sistemului nervos central".

Primul capitol al acestei ample şi documentate monografii (140 p., 1 841 referinţe bibliografice) tratează despre metabolismul ţesutului nervos, arătînd, în primul rînd, procesele producătoare de energie, iar în al doilea rînd posibilitatea de înmagazinare a energiei în celulele creierului. Acelaşi capitol se ocupă şi de utilizarea energiei în celulele creierului, de influenţa electroliţilor asupra sistemului nervos central (S.N.C.), de mecanismul autoreglării biochimice a metabolismului celulei nervoase.

Al doilea capitol este consacrat substanţelor transmiţătoare chimice ale impulsurilor nervoase : acetilcolina, noradrenalina şi adrenalina, 5-hidroxitriptamina, substanţa P, acidul γ-aminobutiric şi diferite alte substanţe încă neidentificate precis.

Efectele biochimice ale *medicamentelor stimulante ale S.N.C.* formează obiectul celui de-al treilea capitol. Sînt trecuţi în revistă stimulanţii nervoşi centrali clasici, antagoniştii piridoxal-5-fosfatului, inhibitorii monoaminoxidazei, medicamentele psihotomimetice şi diverse alte medicamente.

Al patrulea capitol se ocupă de efectele biochimice ale medicamentelor deprimante ale activităţii S.N.C. : medicamentele anticonvulsivante, narcoticele, hipnoticele, analgezicele, antipireticele, tranchilizantele şi antiparkinsonienele. Capitolele consacrate stimulanţilor şi deprimanţilor S.N.C. se încheie prin discuţii asupra efectelor lor biochimice, iar monografia prin discuţii generale.

Lucrarea este redactată în limba engleză.

Dr. H. Uehleke, de la Institutul de farmacologie al Universităţii din Tübingen (R.F.G.), este autorul monografiei *„Oxidarea şi reducerea biologică la azot a amino- şi nitroderivaţilor aromatici şi urmările lor asupra organismului".*

Primul capitol este consacrat oxidării biologice a grupei amino aromatică *in vivo* şi *in vitro.* Capitolul al doilea tratează despre reducerea grupelor nitro-, nitroso- şi hidroxilaminoaromatice *in vivo* şi *in vitro.* Un capitol vast se ocupă de urmările biologice ale oxidării şi reducerii amino- şi nitroderivaţilor aromatici : formarea methemoglobinei sub influenţa aminelor aromatice sau a nitroderivaţilor aromatici ; hipersensibilizarea şi alte acţiuni (alergizarea, leziunile renale, polineuropatiile, hemoliza) ; producerea cancerului sub influenţa aminelor aromatice. Monografia (în limba germană) este însoţită de 82 de referinţe bibliografice.

Dr. S. Archer şi L. Harris, de la Institutul de cercetări „Sterling-Winthrop" din Rensselaer (S.U.A.), se ocupă de „Antagoniştii narcoticelor", pe care îi clasifică după structura chimică în: *derivaţi de morfină, morfinari* şi *benzomorfani.*

După descrierea diferitelor metode de determinare a puterii antagoniste faţă de analgezice, sînt stabilite o serie de concluzii cu privire la relaţiile dintre structură şi activitate.

Un capitol se ocupă de farmacologia nalorfinei, levalorfanului şi benzomorfanului, cei mai activi reprezentanţi ai celor trei serii. Întrebuinţările clinice ale acestora sînt, pe de o parte, ca antagonişti ai narcoticelor, iar pe de alta ca analgezice.

Monografia (în limba engleză) se încheie cu o serie de observaţii concluzive şi este urmată de bibliografie (223 de referinţe).

Dr. M. W. Whitehouse, lector de biochimie la Universitatea din Oxford, face o expunere despre „Unele proprietăţi biochimice şi farmacologice ale medicamentelor antiinflamatoare".

După o serie de consideraţii generale cu privire la bolile ţesuturilor conective şi la procesul inflamator, autorul se ocupă de tehnicile farmacologice pentru determinarea activităţii antiinflamatoare (antireumatice). Urmează apoi o clasificare a medicamentelor antiinflamatoare. Un capitol se ocupă de unele proprietăţi biochimice ale acestora: efectele asupra metabolismului aminoacizilor, asupra metabolismului carbohidraţilor, asupra biosintezei mucopolizaharidelor; fosforilarea oxidativă decuplată; inhibarea reacţiilor oxidative; efectele asupra A.T.P.-azelor etc.

Un capitol vast este consacrat relaţiilor între structura chimică, activitatea antiinflamatoare şi alţi parametri biochimici. Sînt trecute în revistă principalele medicamente: fenoli, antranilaţi, pirazolone, derivaţi chinolinici, corticosteroizi, acizi alifatici şi aliciclici, baze farmaceutice anorganice. Monografia se încheie cu o serie de concluzii pe plan farmacologic, biochimic şi fizico-chimic.

Lucrarea are o bibliografie bogată (404 referinţe) şi este redactată în limba engleză.

Monografia „Asupra chemoterapiei cancerului" este prezentată de dr. J. Montgomery, de la Institutul sudic de cercetări din Birmingham, statul Alabama (S.U.A.).

Lucrarea (în limba engleză), prezintă, pe baza unui bogat material bibliografic (446 referinţe), substanţele utilizate ca agenţi chemoterapeutici ai cancerului.

Printre *agenţii alchilanţi* sînt descrişi: azotiperitele (insistîndu-se asupra reactivităţii lor chimice, a formelor active de transport şi a formelor latente), etileniminele (aziridinele), epoxizii, esterii acidului sulfonic, N-alchil-N-nitrozocompuşii, 1,4-bis(3-bromopropionil)-piperazina şi compuşii înrudiţi. Sînt arătate, comparativ, activitatea agenţilor de alchilare faţă de diferite neoplasme animale şi aplicaţiile în clinică.

Dintre *antimetaboliţi* sînt citaţi antagoniştii aminoacizilor, antagoniştii vitaminelor şi coenzimelor, antagoniştii metaboliţilor implicaţi în sinteza acizilor nucleici (antagoniştii glutaminei, acidului folic, pirimidinei şi purinei). Un alt grup de agenţi anticanceroşi este constituit din *hormonii* androgeni şi estrogeni, progestine, adrenocorticosteroizi.

Dintre *antibioticele* cu proprietăţi citostatice sînt citate actinomicinele, mitomicinele, antibioticele glutarimidice etc.

Un număr restrîns de *extracte din plante* posedă proprietăţi anticanceroase: podofilotoxina, colchicina, alcaloizii din *Vinca rosea* (vinblastina şi vincristina). Autorul mai menţionează un număr de agenţi *anticanceroşi de sinteză,* care nu aparţin nici uneia dintre grupele citate anterior: ftalanilidele, metilglioxal-bis(guanilhidrazona), triazenele, stirilchinolinele, iodomercurialele.

Ultimul capitol se ocupă de o serie de probleme legate de tratamente: toxicitatea, infuzia şi perfuzia, chemoterapia combinată, chemoterapia adjuvantă a chirurgiei, rezistenţa.

Volumul se încheie cu un index al subiectelor din volumul VIII şi un index al autorilor şi articolelor din volumele I—VIII.

Lucrarea este folositoare în special cercetărilor din diferite domenii ale ştiinţelor farmaceutice şi în general farmaciştilor, medicilor, chimiştilor şi biochimiştilor.

Jana Hociung

DIN ACTIVITATEA SOCIETĂȚII DE FARMACIE

CONSFĂTUIRE INTERREGIONALĂ DE FARMACIE — BACĂU

În zilele de 17—19.IX.1965 au avut loc, în sala Casei de cultură a Sindicatelor din orașul Bacău, lucrările Consfătuirii interregionale de farmacie, axate pe tema „Forme farmaceutice folosite în terapeutica infantilă".

La această reuniune științifică au participat cadre didactice și de cercetare din Institutele Medico-farmaceutice, precum și de la Institutele de cercetători farmaceutici din toate regiunile țării, de asemenea, medici pediatri.

În cele două zile au fost susținute 28 de comunicări, care au prezentat un interes deosebit.

V. Galea, N. Preda (Cluj) — „Aspecte ale toxicității monomoleculare folosite în practica farmaceutică".

Marțian Cotrău (Iași) — „Intoxicații medicamentoase și alimentare la copii".

Asia Chipail, Al. Pastia (Iași) — „Aspecte din intoxicațiile acute la copii".

El. Bordeianu, Gh. Constantinescu și Elena Georgescu (Ploiești) — „Solgutele, o nouă formă farmaceutică pentru corectarea gustului amar al medicamentelor administrate la sugari și copii".

Corina Călin, E. Sorescu, Natalia Coifan, Speranța Crețu, Ec. Căciulescu (Craiova) — „Asupra unor incidente și accidente a terapiei medicamentoase la copii".

Vl. Economu (București) — „Probleme asupra conservării unor medicamente tipizate ușor alterabile".

El. Surdeanu, C. Ichim, Weislench (Iași) — „Forme farmaceutice cu fluor în terapia infantilă".

M. Segal, Bruno Lazare (Bacău) — „Despre acțiunea sedativă a bromurilor în diverse forme de tuse".

Dr. Iliescu Eugen (Bacău) — „Noi forme farmaceutice pe bază de pilocarpină în tratamentul glaucomului".

Ștefania Baliu, Silvia Buteanu, O. Moldoveanu (București) — „Forme medicamentoase în acțiune antimicrobiană în medicația infantilă".

E. Iliescu, V. Neaga (Bacău) — „Contribuții la prepararea și întrebuințarea medicamentului ca mijloc de protecție a muncitorilor din industria hîrtiei și din șantierele de construcții".

C. Clement (Bacău) — „Aspecte de patologie medicamentoasă infantilă cu exemplificări din Spitalul Piatra Neamț".

El. Surdeanu, C. Ichim, Weislench (Iași) — „Suspensia cu Tetraciclin în terapia infantilă".

Elvira Clement (Bacău) — „Terapia difuzantă aplicată în medicația infantilă".

T. Ionescu (Bacău) — „Despre formule magistrale cu aureociclină și cloramfenicol prescrise pentru administrarea orală la copii".

S. Ciulei (Iași) — „Importanța calității apei în administrarea medicației la copii".

F. Mihailov (Bacău) — „Vitamina K în pediatrie".

Şt. Gămănescu (Banat) — „Otoconiile în tratamentul afecţiunilor auriculare la copii".

Victoria Năstase (Bacău) — „Stamicina, medicamentul de un real folos în tratamentul candidozelor".

S. Seghedi (Bacău) — „Probleme de dozare a medicamentelor la copii".

I. Marinescu, Cornelia Rezei, Eugenia Florian (Cluj) — „O nouă metodă mercurometrică de dozare a cloramfenicolului".

Zelerman — „Medicaţia feruginoasă în pediatrie".

E. Gavrilă (Craiova) — „Contribuţii la dozarea salolului".

Problemele abordate s-au referit la asistenţa medicamentoasă pe ţară, aspecte de deservire cu medicamente a mamei şi copilului în Regiunea Bacău, aspecte noi ale farmacopeei române, ed. a VIII-a, precum şi forme noi în terapeutica infantilă.

Discuţiile au constat din:

— recomandări concrete privind formulele medicamentoase, cît şi dozele utile de administrare, în mod deosebit la copiii pînă la 4 ani;

— recomandări privind procesele tehnologice pentru unele forme gelenice — necesitatea asigurării unei aprovizionări operative cu medicamente a copilului;

— arătarea rolului farmacistului în munca educativ-sanitară a populaţiei şi altele.

În pauză au fost vizitate farmaciile din Bacău, cu care ocazie a avut loc un schimb de păreri asupra unor probleme de practică farmaceutică.

În acest fel, farmaciştii şi tehnicienii din Regiunea Bacău vor contribui la traducerea în fapt a hotărîrilor Congresului al IX-lea al P.C.R., punînd la dispoziţia populaţiei noi medicamente cerute de terapeutica modernă, care să ajute la prevenirea bolilor şi menţinerea sănătăţii.

Considerăm deosebit de meritorie această activitate ştiinţifică de la nivelul unităţii de bază — farmacia —, unde dorinţa fierbinte a practicienilor de a-şi pune întreaga lor capacitate în slujba nobilă a sănătăţii populaţiei îi animă şi-i călăuzeşte pe calea desăvîrşirii tehnicii profesionale.

PROPILENGLICOLUL : UN SOLVENT VEHICUL CU IMPORTANŢĂ CRESCÎNDĂ ÎN DERMATOLOGIE, **Martin Barr,** Amer. J. Pharm., 1965, mai—iunie, p. 107—114

În ultima vreme propilenglicolul (1,2-propandiol) a găsit importante aplicaţii ca solvent, vehicul, umectant, agent de încorporare şi de conservare, datorită îndeosebi proprietăţilor sale fizice.

Este un lichid incolor, limpede, vîscos, cu gust slab caracteristic şi, practic, fără miros. Absoarbe umiditatea din atmosferă. Complet miscibil cu apa, acetona şi cloroformul. Solubil în eter. Dizolvă multe oleuri esenţiale, însă este nemiscibil cu oleurile fixe. Punct de fierbere= 184—185^0. Are o foarte slabă tensiune superficială, proprietatea de a inhiba creşterea microorganismelor, ceea ce a determinat folosirea sa ca dezinfectant prin pulverizare sau ca aerosol. S-a dovedit activ faţă de unele microorganisme ca : pneumococi, streptococi, stafilococi, *H. influenzae* şi *Esch. coli.*

Propilenglicolul este o substanţă relativ netoxică în anumite doze. Doza orală D.L.$_{50}$ este de 30 g pentru şobolani, 18 g pentru iepuri şi 9,5 g pentru cîini, calculate la unitatea de greutate corporală. Toxicitatea cronică este foarte scăzută. La doze mari, se constată lezarea rinichilor.

Este repede absorbit din tractul gastrointestinal şi distribuit în ţesuturi. Se elimină ca atare în proporţie de circa 10% prin rinichi, restul fiind metabolizat la produşi similari cu cei ai glicerolului.

Doze mari de propilenglicol administrate parenteral produc un efect tranchilizant sau depresiv. Injecţiile intramusculare produc o iritaţie, din cauza hipertonicităţii substanţei.

În aplicaţii locale produce o senzaţie de arsură care dispare repede.

Proprietăţile sale de solvent şi conservant îmbină avantajele glicerolului şi ale alcoolului etilic. În anumite preparate, el a înlocuit glicerolul.

În preparate cu acţiune locală, el a fost folosit ca solvent sau vehicul pentru antibiotice, cu film neaderent pentru rănile deschise şi ca ingredient al variantelor baze de unguente ; ca vehicul pentru sulfatiazol, acid undecilenic, steroizi, corticosteroizi, estrogeni şi antibiotice. De asemenea, pentru multe preparate injectabile conţinînd anestezici locali, steroizi, fenobarbital sodic, digoxină şi chinidină. S-a dovedit un excelent solvent pentru agenţii aromatizanţi şi antioxidanţi.

Datorită proprietăţilor sale, propilenglicolul este un vehicul ideal pentru multe formulări dermatologice, mai cu seamă că el nu reacţionează cu medicamentele pe care le dizolvă. Preparatele se întind uşor pe piele şi pătrund în leziunile pe care sînt aplicate ; timpul de contact este mult prelungit, din cauza vitezei mici de evaporare a propilenglicolului.

De asemenea, este folosit în cosmetică, deoarece este un bun umectant şi emolient. Nefiind un corp gras, nu pătează îmbrăcămintea sau pielea.

O bună reputaţie şi-a cîştigat ca solvent pentru (0,01%) fluocinolon acetonid, folosit în tratamentul variatelor dermatoze inflamatoare (scalp şi regiunile păroase, postauriculare, perianale etc.). A substituit cu succes ingrediente ca oleuri şi grăsimi, care, frecvent, în dermatologie nu dau de multe ori rezultate satisfăcătoare.

I. Popa

STUDIUL PREPARĂRII ŞI DOZĂRII COMPRIMATELOR EFERVESCENTE CU OLEURI VOLATILE (PENTRU INHALAŢII ŞI GARGARISME), **P. Amacker,** Pharm. Acta helv., 1965, vol. 40, p. 345

Autorul descrie cercetările efectuate la fabricarea, conservarea şi controlul comprimatelor efervescente folosite pentru inhalaţii şi gargarisme.

Comprimatele efervescente în oleuri volatile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii din punct de vedere galenic :

— să asigure o efervescenţă lentă, pentru a permite eliberarea continuă a esenţelor în timpul inhalaţiei ;

— să fie cît se poate solubile în apă, pentru a putea fi folosite şi pentru gargarisme :

— să fie sterile la acţiunea căldurii, aerului şi a umidităţii.

Oleurile volatile cele mai indicate în acest scop au fost considerate cele bergamot, lavandă, rosmarin și tim, în asociere cu balsamul de Tolu.

Pentru a obține efervescența, autorul a folosit bicarbonatul de sodiu și acidul boric, care, în soluții la cald, degajă bioxidul de carbon prin formarea boraxului, substanță însăși folosită în gargarism.

Excipienții studiați au fost zaharoza, lactoza, galactoza, amidonul, metilceluloza, carboximetilceluloza, acidul silicic precipitat și alginatul de sodiu.

Ca liant s-a folosit amestecul de sirop simplu și alcool (1:2) și soluția de gumă arabică desenzimată 20%.

Formula tip folosită a fost următoarea : oleu de tim 0,017 g, oleu de rosmarin 0,022 g, oleu de lavandă 0,009 g, oleu de bergamont 0,002 g, balsam de Peru 0,037 g, bicarbonat de sodiu 1,43 g, acid boric 0,20 g, excipient x 0,283 g, liant y.

După un studiu detaliat privind excipienții și liantul folosit, concretizat prin rezultatele redate în 3 tabele, autorul ajunge la concluzia că excipientul format din sarea de sodiu a carboximetilcelulozei 0,141 5 g și din acid silicic precipitat 0,141 5 g ca liant, utilizîndu-se soluția de gumă arabică desenzimată 20%, duce la comprimatele efervescente cele mai corespunzătoare din punctul de vedere al rezistenței mecanice, rezistenței la uzură, al timpului de dezagregare și al conservabilității.

După descrierea procesului tehnologic de fabricare, autorul indică și metoda de dozare a uleiurilor volatile, bazată pe procedeul volumetric după extracția lor într-un aparat imaginat de autor.

I. Cruceanu

CONTRIBUȚII LA CERCETAREA AUTOOXIDĂRII EMULGATORILOR ȘI A EMULSIILOR, B. Tadros, K. Leupin, Pharm. Acta helv., 1965, vol. 40, p. 407.

Se are în vedere elucidarea influenței emulgatorilor asupra fenomenului de autooxidare a emulsiilor, urmărindu-se, în prealabil, sensibilitatea la autooxidare a emulgatorilor înșiși.

Metoda de cercetare a avut două căi : 1) activare prin iradiere cu lumină ultravioletă și determinarea periodică a indicelui de peroxid și 2) activare prin încălzire la 50° și barbotare concomitentă cu oxigen și citirea absorbției de oxigen în aparatul Warburg.

Dintre emulgatori au fost studiați *tween*-urile, saponinele, laurilsulfatul de sodiu, oleatul de sodiu, stearatul de sodiu, lauratul de sodiu, oleatul și stearatul de treitanolamină. S-a cercetat autooxidarea lor în soluție apoasă și sub forma filmelor în emulsii cu oleu de parafină ca fază dispersă, cît mai rezistentă la oxidare, atît în repaus, cît și sub agitare continuă. Rezultatele redate tabelar demonstrează că, în conformitate cu așteptările, combinațiile nesaturate sînt mai sensibile autooxidării. De remarcat că oleatul de trietanolamină se oxidează mai greu decît oleatul de sodiu, ceea ce denotă că trietanolamina acționează ca antioxidant. Oxidarea emulgatorilor formați din combinații saturate se explică, fie prin prezența unor impurități nesaturate, fie prin oxidarea catalitică a esterilor sub influența luminii.

Partea a doua a lucrării cuprinde studiul emulsiilor de oleat de metil în prezența emulgatorilor de mai sus, folosindu-se numai metoda barbotării cu oxigen. Din cercetările efectuate rezultă că oleatul de metil ca atare se oxidează mai intens decît amestecul de oleat de metil și apă. În schimb, emulsiile (oleat de metil + apă + emulgator) se oxidează mai intens decît oleatul de metil singur, excepții făcînd emulsiile preparate cu *tween* 80 și cu saponină.

Dintre emulgatorii folosiți, oleatul de sodiu, lauratul și stearatul de sodiu au prezentat emulsii cu un grad deosebit de mare de autooxidare, deși acești emulgatori înșiși sînt foarte puțin oxidabili, ceea ce se explică, probabil, prin pH-ul alcalin al acestor săpunuri alcaline în soluții apoase.

Tendința la autooxidare crește în general proporțional cu concentrația emulgatorului, excepție făcînd saponina, la care proporția este inversă. Fenomenul se explică prin creșterea suprafețelor-limită o dată cu creșterea concentrației de emulgator.

I. Cruceanu

I. NOI DATE ASUPRA MECANISMULUI EMBOLIEI ULEIOASE.
II. INJECȚII INTRAVASCULARE CU ULEIURI, A. Guerbet, M. Guerbet, Ann. pharm. franç., 1965, nr. 23, p. 27 ; Idem, 1965, nr. 23, p. 29.

Injectarea intravenoasă a uleiurilor este extrem de periculoasă, întrucît chiar în cantități mici duce la embolii arteriale pulmonare sau periferice, respectiv la o obstrucție a arterelor sau arteriolelor. Această obstrucție nu este datorită numai viscozității uleiului, ci probabil formării unui menisc la suprafața de separare ulei-ser, a cărui tensiune interfacială

formează un obstacol presiunii sanguine. Adăugarea de substanțe tensioactive în ulei crește limita de tolerabilitate. de la cîteva zecimi de ml la mai mulți ml/kilocorp. Acest lucru a fost confirmat prin numeroase experiențe pe animal, folosind ulei iodat, opac la razele X, care permite un control radiologic a localizării uleiului. Problema principală pe care și-au pus-o autorii a fost de a găsi un tensioactiv care să se preteze la această asociere cu ulei. Tween-urile și span-urile nu se pretează din cauza scăderii tensiunii pe care o provoacă, oleatul de zaharoză din cauza toxicității sale proprii, iar lecitinele din cauza solubilității lor reduse. Dintre tensioactivi s-a experimentat cu rezultate bune palmitatul de polietilenglicol 400 (PPEG400) și esteri tartrici ai monogliceridelor din uleiul de bumbac, iar ca ulei lipiodol (esteri etilici de acizi grași iodați 38%). În încercări făcute pe șoareci, șobolani, iepuri și cîini, s-a stabilit că se pot aplica pînă la 1 ml/kg din amestecul uleios fără a rezulta tulburări clinice.

Aceste rezultate ar permite aplicarea intravenoasă a uleiurilor în radiologie sau în clinică, ceea ce ar prezenta, în unele cazuri, avantaje practice.

N. Stanciu

GELURI ÎN DIZOLVANȚI ORGANICI, CA AGENȚI DE GRANULARE ȘI AGLUTINARE PENTRU COMPRIMATE CARE CONȚIN SUBSTANȚE HIDROLABILE, **N. H. Franke, W. Haed** și colab.., Amer. J. Pharm., 1964, nr. 136, p. 206.

Pentru granularea pulberilor în vederea comprimării, se folosesc în general geluri în apă. Pentru cazul cînd substanțele se pot descompune în prezența umidității, se folosesc uneori polietilenglicoli sau se recurge la brichetare, respectiv granularea uscată. Derivați organici ai bentonitei, numite bentone, au proprietatea de a da geluri cu dizolvanți organici. Pentru a stabili posibilitatea folosirii acestor geluri de bentone ca agenți de granulare și aglutinare s-au experimentat 3 tipuri de bentone în cantități de 2—24% dispersate în dizolvanți organici și s-au realizat comprimate în care se află 2—8% bentone. Ca substanță activă, s-a comprimat aspirină, penicilină și cloramină. Comprimatele au fost supuse probelor de control uzuale, comparativ cu aceleași comprimate preparate fără bentone. De asemenea, s-a urmărit comportarea la păstrare, menținînd comprimatele la 45° și analizîndu-se după 1, 3 și 6 săptămîni, ceea ce corespunde aproximativ la o conservare de 6, 12 și 18 luni la temperatura normală.

Deși rezultatele obținute, favorabile pentru cloramină și penicilină, dar nefavorabile pentru aspirină, nu se pot generaliza și necesită încă verificări, totuși, folosirea bentonelor sub formă de geluri în dizolvanți organici prezintă interes, deoarece granularea și uscarea granulelor se face repede, iar prin stabilirea unor factori ca : presiune, porozitate, stabilitate și dizolvant s-ar putea ajunge la comprimate calitativ mai bune, mai ales la substanțe care se descompun în prezența umidității.

N. Stanciu

DESPRE PROPRIETĂȚILE PIROGENE ALE PERFUZIILOR DE GLUCOZĂ, ÎN FUNCȚIE DE ZINCUL DIZOLVAT, **J. Detak, L. Jindra,** Pharmazie, 1965, nr. 20, p. 38.

Unele reacții pirogene ale perfuziilor de glucoză ar putea fi interpretate prin prezența posibilă a unor compuși solubili de zinc. Aceștia ar putea apărea la sterilizare prin reacția dintre oxidul de zinc sau stearatul de zinc din dopurile de cauciuc cu produșii de descompunere acizi ai glucozei. Aceștı produși de descompunere ar putea fixa cantități relativ mari de zinc. Compușii solubili de zinc rezultați ar putea provoca în organism simptome febrile, prin reacția cu albumine. Deoarece metodele de control ale substanțelor pirogene pe cobai, ca și pe alte animale, nu se pretează și la decelarea zincului, cobaii fiind puțin sensibili față de ionii de zinc, s-a căutat o altă metodă prin care să se stabilească acțiunea ionilor de zinc asupra coagulării albuminelor și reacțiilor pirogene pe care le provoacă. În acest scop, s-a recurs la determinarea nefelometrică a zincului în soluții sterile de glucoză, folosind serul nativ și γ-globuline. Procedeul permite determinarea zincului cedat de dopuri și solubilizat de produșii de descompunere ai glucozei.

După cercetările făcute, dopurile de cauciuc pot ceda cantități de zinc destul de mari pentru a da reacții de pirogenitate. Limita la care zincul ar da aceste reacții este foarte probabil de circa 15 μg/ml.

N. Stanciu

ORSZ. GYÓGYSZ. DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT

SOMMAIRE

Revue générale Page

T. Stan — *Aspects toxicologiques du béryllium* 65

Travaux originaux. Recherches expérimentales

Lia Sommer, Doina Albulesco, C. Constantinesco, A. Agopian — *Contribution à la valorisation économique des racines de guimauve* (Radix Althaeae) . . . 75

Viorica Florea, Maria Medianu — *Contribution à l'établissement de la méthodologie de contrôle pour le produit „Moldamin"* 81

L. Armăşesco — *Recherches sur une nouvelle classe de composés à eventuelle action pharmacodynamique : les [N-chlore-brome-dipheny-diphenylsulfone]-uréthanes-O-auxquels on a substitué des radicaux acetyléniques.* Note I . . . 85

Gh. Kocska, Şt. Csutak, E Papp, R. Z. Bogdán — *Suspensions à sulfate de baryum utilisées pour les bronchographies* 93

C. C. Velluda, B. Couparenco, L. Ţicşa, V. Csutak, L. Safta, R. Mocanu, Elena Popa — *Recherches sur certaines corrélations fonctionnelles cardiovasculaires et rénales engendrées par l'administration chronique d'hydrochlorothiaside* . 99

Techniques et rationalisation du travail

P. Gotterbarm, M. Cristeţiu, E. Miclăuşi, A. Crişan — *Contribution à la préparation des solutions perfusables de bicarbonate de sodium* 107

E. Gavrilă, Marilena Braun — *Contribution au dosage du salol* 111

Florica Mihăilesco, E. Savopol — *Le comportement de la solution injectable de thiamine soumise à l'autoclavage* . . . 113

Organisation pharmaceutique

Coca Mireille — *L'évidence des produits pharmaceutiques à terme d'expiration, dans les pharmacies de la Région de Crişana* 117

Analyses

De l'activité de la Société de Pharmacie

Documentation technique pharmaceutique

Livres nouveaux reçus par le Centre de Documentation Médicale

INHALT

Allgemeinreferate

Seite

T. Stan — *Toxikologisches über Beryllium* 65

Originalarbeiten. Experimentelle Untersuchungen

Lia Sommer, Doina Albulescu, C. Constantinescu, A. Agopian — *Zur wirtschaftlichen Verwertung von Eibischwurzel* (Radix Althaeae) 75

Viorica Florea, Maria Medianu — *Zur Festlegung der Methodologie zur Uberprüfung des Präparats „Moldamin"* 81

L. Armăşescu — *Untersuchungen in einer neuen Klasse von Verbindungen mit eventueller pharmakodynamischer Wirkung (N-Chlor-Bromdiphenylsulfon)-Urethane mit Acethylenradikalen orthosubstituerte.* I. Mitteilung 85

Gh. Koczka, Şt. Csutak, E. Papp, R. Z. Bogdán — *Barium-sulfuricum-Aufschwemungen zur Verwendung bei Bronchographie* 93

C. C. Velluda, B. Cuparencu, I. Ţicşa, V. Csutak, L. Safta, R. Mocanu, Elena Popa — *Untersuchungen über mögliche funktionelle Kreislauf- und Nierenbeziehungen unter Einfluss eines protrahierten Hydrochlorthiazidgebrauchs* 99

Technik und Arbeitsrationalisierung

P. Gotterbarm, M. Cristeţiu, S. Miclăuşi, A. Crişan — *Zur Zubereitung der Perfusionslösungen von Natrium bicarbonicum* 107

E. Gavrilă, Marilena Braun — *Zur mengenmässigen Salolbestimmung* . . 111

Florica Mihăilescu, E. Savopol — *Das Verhalten der Thiamininjektionslösung bei der Sterilisierung im Autoklav* 113

Organisation des Apothekenwesens

Coca Mireille — *Evidenz der pharmazeutischen Präparate mit begrenzter Gültigkeit in den Apotheken der Region Crişana* 117

Rezensionen

Aus der Tätigkeit der pharmazeutischen Gessellschaft

Pharmazeutisch — technische Dokumentation

Neue büchner im Medizinischen Dokumentation-zentrum

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1963

CONTENTS

General Reports

Page

T. Stan — *Toxicological aspects of beryllium* 65

Original contributions. Experimental studies

Lia Sommer, Doina Albulescu, C. Constantinescu, A. Agopian — *Contributions to the economical valorification of* Radix Althaeae 75

Viorica Florea, Maria Medianu — *Contributions to the establishment of a control methodology of the „Moldamin" product.* 81

L. Armăşescu — *Studies on a new class of compounds with potential pharmacodynamic action (N-chlore-bromdiphenylsulphone)-O-urethanes substituted with acetylene radicals.* Note I. 85

Gh. Koczka, Şt. Csutak, E. Papp, R. Z. Bogdán — *Barium sulphate suspensions employed in bronchographies* 93

C. C. Velluda, B. Cuparencu, I. Ţicşa, V. Csutak, L. Safta, R. Mocanu, Elena Popa — *Studies on some cardiovascular and renal functional correlations under the influence of chronical administration of hydrochlorthiazide* . . 99

Technique and work rationalization

P. Gotterbarm, M. Cristeţiu, S. Miclăuşi, A. Crişan — *Contributions to the preparation of perfusable solutions of sodium bicarbonate* . . . 107

E. Gavrilă, Marilena Braun — *Contributions to the method for salol dosage* . 111

Florica Mihăilescu, E. Savopol — *Behavior of injectable solution of thyamine at autoclavation* 113

Pfarmaceutical organization

Coca Mireille — *Evidence of pharmaceutical products with expiration data in pharmacies of the Crişana Region* 117

Reviews

From the activity of the Pharmaceutical Society

Pharmaceutical technical documentation

New books received by the library of the Centre of Medical Documentation

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT

СОДЕРЖАНИЕ

Общие рефераты

Стр.

Т. Стан — *Токсикологические аспекты бериллия* 65

Лия Зоммер, Дойна Албулеску, К. Константинеску, А. Агопиан — *К вопросу экономической ценности корней мальвы* (Radix Althaeae) 75

Виорика Флоря, Мария Медиану — *К вопросу методологии контроля препарата ,,Молдамин''* 81

Л. Армэшеску — *Исследования в области новой категории производных, обладающих возможным фармакодинамическим действием* — [*N-хлор. (бром)-дифенилсульфон*]*-уретаны-О, замещенные ацетиленовыми радикалами. Сообщение I.* 85

Г. Коцка, Ш. Чутак, Э. Папп, Р. З. Богдан — *Применяемые для бронхографий суспензии суьлфата бария* 93

К. К. Веллуда, Б. Купаренку, И. Цикша, В. Чутак, Л. Сафта, Р. Мокану, Елена Попа—*Исследование некоторых сердечно-сосудистых и почечных функциональных соотношений под влиянием хронических назначений гидрохлоротиазида* 99

Техника и рационализация труда

П. Готтербарм, М. Кристециу, С. Миклэуши, А. Кришан — *К вопросу приготовления растворов бикарбоната натрия для перфузий* 107

Э. Гаврилэ, Марилена Браун — *К вопросу о количественном определении салола* 111

Флорика Михэаилеску, Э. Савополь — *Изменения растворов тиамина для впрыскиваний при их автоклавировании* 113

Аптечная организация

Кока Миреилле — *Учет аптечных препаратов с ораниченным сроком годности в аптеках области Кришана* (*Социалистическая Республика Румыния*) 117

Рецензий

Из деятельности фармацевтического общества

Фармацевтическая техническая документация

Новые книги, поступившие в брхарестский центр медицинской документации

ORSZÁGOS MŰSZAKI DOKUMENTÁCIÓS KÖNYVTÁR

1966 MÁJ - 4.

FARMACIA Nr. 2/1966

SUMAR

Referate generale

Pag.

T. Stan — *Aspecte toxicologice ale beriliului* 65

Lucrări originale. Cercetări experimentale

Lia Sommer, Doina Albulescu, C. Constantinescu, A. Agopian — *Contribuții la valorificarea economică a rădăcinilor de nalbă mare* (Radix Althaeae) . . 75

Viorica Florea, Maria Medianu — *Contribuții la stabilirea metodologiei de control pentru produsul „Moldamin"* 81

L. Armășescu — *Cercetări într-o nouă clasă de compuși cu eventuală acțiune farmacodinamică [N-clor-(brom)-difenilsulfon]-uretani-O-substituiți cu radicali acetilenici.* Nota I 85

Gh. Koczka, Șt. Csutak, E. Papp, R. Z. Bogdán — *Suspensii cu sulfat de bariu, folosite în bronhografii* 93

C. C. Velluda, B. Cuparencu, I. Țicșa, V. Csutak, L. Safta, R. Mocanu, Elena Popa — *Cercetări asupra unor corelații funcționale cardiovasculare și renale sub influența administrării cronice de hidroclorotiazidă* 99

Tehnică și raționalizarea muncii

P. Gotterbarm, M. Cristețiu, S. Miclăuși, A. Crișan — *Contribuții la prepararea soluțiilor perfuzabile de bicarbonat de sodiu* 107

E. Gavrilă, Marilena Braun — *Contribuții la dozarea salolului* 111

Florica Mihăilescu, E. Savopol — *Comportarea la autoclavare a soluției injectabile de tiamină* 113

Organizare farmaceutică

Coca Mireille — *Evidența produselor farmaceutice cu termen de expirare, în farmaciile din Regiunea Crișana* 117

Recenzii

Din activitatea societății de farmacie

Documentare tehnică farmaceutică

Cărți noi intrate la C.D.M.

Taxele poștale plătite în numerar conform aprobării D.G.P.Tc., nr. 560/16239/1966.

I. P. „Informația" – c. 5249 | 41 500 | Lei 6

E 2159

R

REFERÁLVA

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil : prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct : farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacție : farm. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FIRȘI-ROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. A. LABUD (Deva), prof AL. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂȘOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN.

3

Martie 1966

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883 INGO*S3

ÎN ATENȚIA AUTORILOR

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la mașină la două rînduri, cu viza și prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa: Uniunea Societăților de Științe Medicale, pentru Redacția revistelor, str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, București.

2. Se va menționa data comunicării lucrării în ședința Secției de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor și adresa lor exactă, pentru corespondență și retribuție.

3. După titlul articolului autorii vor indica: numele exact și prenumele în întregime, titlurile universitare sau de rețea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum și numele conducătorului instituției.

4. Articolele nu vor depăși:
a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note;
b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici și inovații;
c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice;
d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experiență;
e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale;
f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoțite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile: rusă, franceză, engleză și germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu:
— ipoteza de lucru și obiectivele lucrării;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare;
— rezultatele obținute;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoțit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol și va fi redactată în modul următor: — pentru cărți (tratate, manuale) se va trece:
— numele autorului;
— inițiala prenumelui;
— titlul cărții, în limba originală, fără prescurtări;
— editura;
— localitatea;
— anul publicării.

Exemplu: Balș, M. G. — Antibioticele, Editura medicală, București, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece:
a) numele autorilor;
b) inițialele prenumelui;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări;
d) titlul revistei în prescurtare internațională;
e) anul apariției;
f) numărul volumului (subliniat);
g) numerele primelor și ultimelor pagini separate printr-o liniuță.

Exemplu: Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris, 1964; *3*; 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacția va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, București

EDITURA MEDICALĂ

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

FARMACIA

REVISTA A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

VOLUMUL XIV Nr. 3 MARTIE 1966

Studiu asupra unor derivați de tiosemicarbazidă. I. Proprietățile spectrale și polarografice

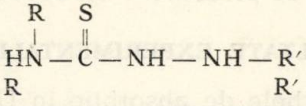
C. IONESCU, I. SCHWARTZ, T. ILIESCU, I. SIMITI, I. PROINOV

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie fizică și chimie organică, Facultatea de farmacie, Cluj

Derivații de 4-feniltiosemicarbazidă, substituiți în poziția 1, cu diverse grupe atrăgătoare de electroni, prezintă o serie de proprietăți caracteristice pentru funcția —Sh (obținerea de mercaptide, oxidarea cu iod, colorație cu clorură ferică etc.), a căror intensitate variază în funcție de natura substituentului electrofil din poziția 1, cît și cu mediul de reacție (1—4). Aceste comportări chimice ne-au permis să presupunem că derivații studiați ar putea prezenta tautomeria tion-tiolică.

În scopul întregirii datelor asupra acestor compuși, am considerat ca necesare și investigații fizico-chimice (spectrale și polarografice).

Au fost studiate următoarele substanțe :



	R	R′
I.	H	H
II.	— C_6H_5	H
III.	— C_6H_5	— C_6H_5
IV.	C_6H_5	— CO — CH_3
V.	— C_6H_5	— CO — C_6H_5
VI.	— C_6H_5	— SO_2 C_6H_5
VII.	— C_6H_5	— C(=S) — NH — C_6H_5

În literatura de specialitate sînt descrise proprietățile spectrale în U.V. ale unor serii de substanțe cu funcțiune analogă compușilor studiați de noi. Astfel Koch (5) a studiat seria de 2-mercaptobenztiazol,

iar Stern (6), seria 5-amino-2-mercaptotiazol. Mai tîrziu R. Zahradnik (7) a cercetat proprietățile spectrale în U.V. și polarografice ale unei serii homologe a derivaților N-alchiltioureii, descriind influența substituenților asupra acestor proprietăți, cît și asupra bazicității substanțelor analizate.

Spectrele U.V. (8) și I.R. (9) ale tiosemicarbazidei au fost, de asemenea, efectuate.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Substanțele luate în lucru au avut punctul de topire corespunzător celor date în literatură. S-a folosit tiosemicarbazidă (Merck), metanol (U.C.B. „Pour chromatographye"). Spectrele în U.V. au fost efectuate cu un spectrofotometru V.S.U. Zeiss-Jena. S-a folosit o lampă de mercur. Deviațiile în domeniul 220—300 mμ nu au depășit 0,2 mμ. Spectrele în I.R. s-au înregistrat cu un spectrofotometru U.R. lo Zeiss-Jena. Treptele polarografice s-au înregistrat cu un polarograf L.P. 55 (cehoslovac).

Spectrele în U.V. s-au realizat lucrînd în cuva de 1 cm. Concentrația soluțiilor a variat între 4.10^{-5} M și $1,5.10^{-5}$ M ; valoarea pH = 2,5 s-a obținut prin dizolvarea acidului sulfuric în metanol, iar pH = 10,5 s-a realizat prin dizolvarea hidroxidului de sodiu în metanol.

Spectrele în I.R. s-au obținut aducînd substanțele de cercetat sub formă de pastile în bromură de potasiu.

Polarografie. Concentrația de lucru a fost în jur de 10^{-2}M.

Ca soluție de bază în domeniul catodic s-a folosit un tampon de acid acetic + acetat de sodiu (pH = 3,5) și respectiv acetat de sodiu + hidroxid de sodiu (pH = 8,5). În domeniul anodic, ca soluție de bază s-a folosit de asemenea, un tampon de acetat (pH = 10,5). La cîteva substanțe s-a folosit ca electrolit de bază și iodura de tetrametilamoniu.

Potențialul jumătății de treaptă ($E^{1/2}$) s-a măsurat la fiecare substanță față de E.S.C. în termostat la 25±0,1°.

Capilara a avut o lungime de 8,2 cm, iar rezervorul a fost la o înălțime de 72,3 cm. Viteza de picurare = 3,0 secunde.

REZULTATE EXPERIMENTALE

Spectrele în U.V. Curbele de absorbție în U.V. s-au înregistrat în domeniul 220—380 mμ. Rezultatele sînt redate în tabelul I.

Spectrele în I.R. În tabelul II sînt redate benzile de absorbție în I.R., în jur de 1 000 cm^{-1}, 1 200—1 300 cm^{-1} și 1 500—1 600 cm^{-1}, domenii spectrale unde sînt indicate vibrațiile cuplate ale legăturii C = S,C—N,—NH_2 (9).

Polarografia. Determinările polarografice din domeniul catod, respectiv anod-catod, sînt redate în tabelul III :

a) pH = 3,5 (acid acetic + acetat de sodiu în alcool) ; b) pH = 8 (acetat de sodiu + Na_2OH în alcool 75%) ; c) în metanol apos ; d) în metanol anhidru ; e) în metanol anhidru tampon acid ; f) în formamidă și acetonitril ; g) dispare foarte repede ; h) substanța s-a dizolvat în dioxan ; k) treapta de reducere a C=O ; l) treapta de reducere a SO_2.

Tabelul I

Substanțe	Metanol				Mediu acid pH = 3,5				Mediu bazic pH = 10,5			
	mμ	ε = 10⁴	mμ	ε = 10⁴	mμ	ε = 10⁴	mμ	ε = 10⁴	mμ	ε = 10⁴	mμ	ε = 10⁴
I.	241	1,16	—	—	244	1,44	—	—	241	1,05	—	—
II.	247	1,35	261	1,14	—	—	271	1,43	—	—	272	2,2
III.	242,5	2	261 U 262 255 U 257	1,37 1,54	239	3,3	261 U 262 255 U 257	2,18 2,44	—	—	264	1,68
IV.	233	1,48	257 U 261	1,18	232	1,38	255 U 256 261 U 263	1,33 1,24	255	1,88	290	1,83
V.	239	2,14	262 U 264	1,66	235	2	255 U 256 264	1,43 1,4	269	1,45	328	1,97
VI.	248	0,95	259 265 270 U 272	0,89 0,87 0,77	245	0,87	258 264 272	0,78 0,76 0,64	266	1	—	—
VII.	252 U 257	2,4	262 320	2,45 0,6	251	1,8	303	1,4	265	1,8	322	1,9

U = $U_{măr}$

Tabelul II

Substanță	Vibrații cuplate ale NH și C = S (cm^{1})	Contribuția principală a grupării C = S (cm^{-1})	Vibrații cuplate ale unității S ‖ N − C − N (cm^{-1})	Observații
I.	1 050	1 320 1 290	1 545	Banda $-NH_2$ (vibrații de deformare apar la 1 650 (10)
II.	980 (intensitate diminuată)	1 290 1 230	1 545	Idem
III.	—	1 275 1 220	1 550	Dispare banda NH_2 de la 1 650 cm^{-1}
IV	—	1 255 1 220	1 545	Vibrații de valență ale C=O 1 700 cm^{-1} (10)
V.	—	1 250 1 235	1 565	Vibrații de valență C = O la 1 660 cm^{-1} (10)
VI.	—	1 190 1 175	1 555	Vibrații de valență SO_2 1 340 — 1 355 cm^{-1} (dublet) (10)
VII.	—	1 195	1 555	

Tabelul III

Substanța	I.T.M.A.		Catod $E_{1/2}$ în V pH					Anod $E_{1/2}$ în V pH			
	Catod	Anod	1	2	$3,5^{a}$	8	8^{b}	1	7	8	10,5
I	—	—	—	—	−1,28	—	—	—	—	—	+0,096
II	—	—	−1,28	−1,55	−1,42	−1,75	−1,69	+0,3	+0,24	+0,12	+0,050
III	—	—	—	—	−1,32	—	−1,69	—	—	—	+0,086
IV	—	—	—	—	$-1,18^{k}$ −1,64	—	—	—	—	—	−0,075
V	$-1,6^{c}$ $-1,49^{d}$ $-1,05^{e}$	+0,1	—	—	$-1,26^{k}$ −1,76	—	−1,69?	—	$+0,13^{f}$	—	−0,12
VI	−1,72 −1,5	—	—	—	−1,48 $-1,69^{1}$	—	$-1,7^{g}$ −1,57	—	—	—	+0,02
VII	—	—	—	—	$-0,86^{h}$ −1,545	—	—	—	—	—	$-0,02^{h}$

Pentru a vedea dacă proprietăţile spectrale în U.V. ale substanţelor studiate variază în aceeaşi direcţie cu proprietăţile lor polarografice, am reprezentat grafic variaţiile maximelor de absorbţie în metanol faţă de variaţia potenţialelor $E^{1}/_{2}$ în pH = 3,5 (fig. 1).

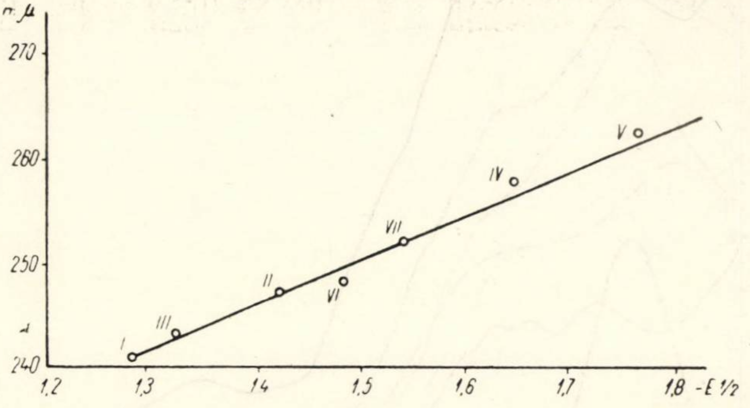


Fig. 1

În figura 2 am reprezentat variaţia Δ λ faţă de Δ $E^{1}/_{2}$, luînd ca substanţă de plecare 4-feniltiosemicarbazida.

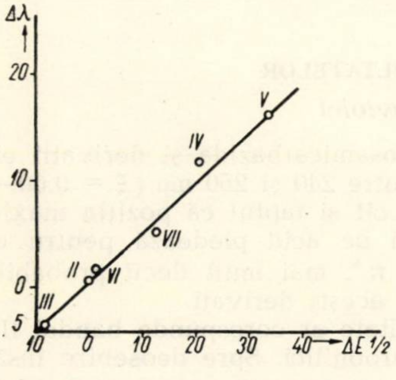


Fig 2

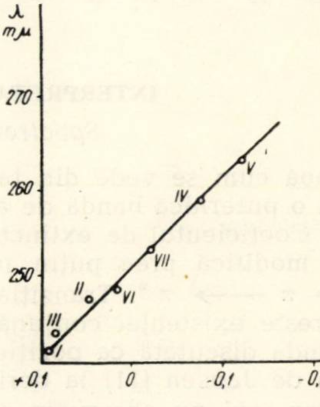


Fig. 3

$\Delta\lambda = \lambda_R - \lambda_F$, unde: λ_R = maxima de absorbţie a substanţei ;
λ_F = maxima de absorbţie a 4-feniltiosemicarbazidei.
$\Delta E_{1/2} = E_{1/2R} - E_{1/2F}$, în care: $E_{1/2R}$ = potenţialul jumătăţii de treaptă a substanţei ;
$E_{1/2F}$ = potenţialul jumătăţii de treaptă a 4-feniltiosemicarbazidei.

În figura 3 sînt prezentate grafic variaţiile maximelor de absorbţie în metanol, faţă de variaţia potenţialelor jumătăţii de treaptă în pH bazic, din domeniul anodic.

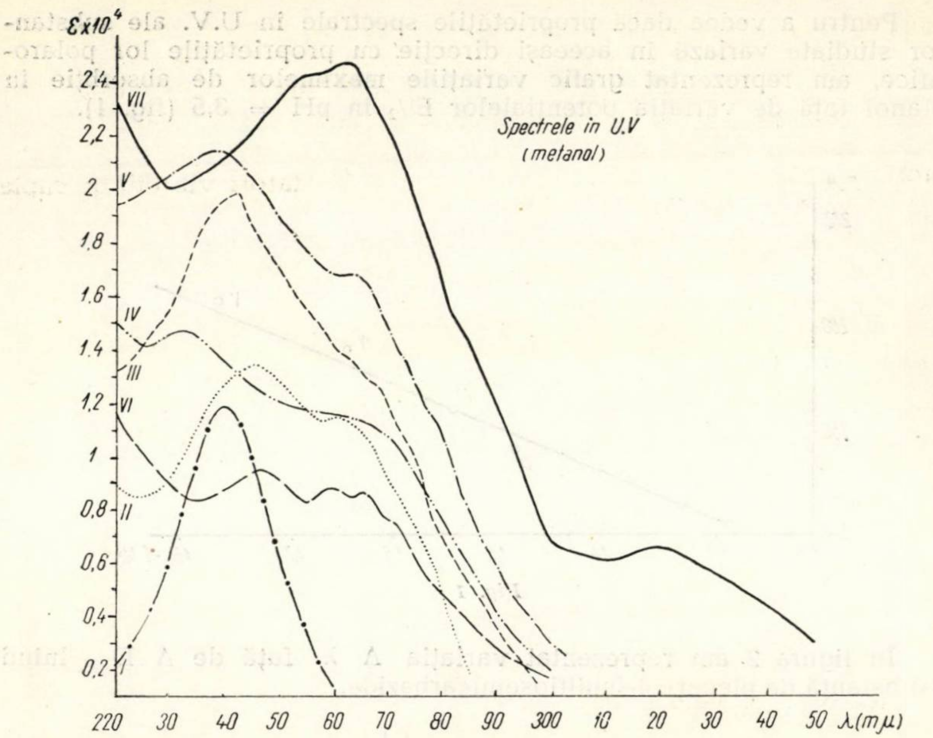


Fig. 4

INTERPRETAREA REZULTATELOR

Spectrele în ultraviolet

După cum se vede din tabelul I, tiosemicarbazida și derivații ei prezintă o puternică bandă de absorbție între 240 și 250 mμ (ϵ = 0,60—2,0.10⁴). Coeficientul de extincție ridicat, cît și faptul că poziția maximei se modifică prea puțin în prezență de acid pledează pentru o tranziție $\pi \longrightarrow \pi^*$. Tranziția $\pi \longrightarrow \pi^*$, mai mult decît probabil, se datorește existenței conjugării p-π în acești derivați.

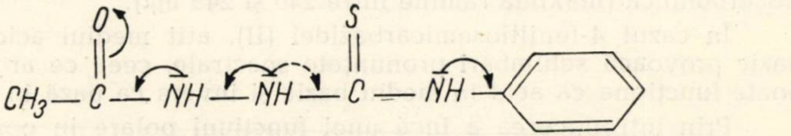
Banda discutată ca poziție și intensitate ar corespunde bandei II, descrisă de Jansen (11) la derivații tiocarbonilici. Spre deosebire însă de Jansen, noi nu observăm o deplasare accentuată spre λ mai mici cu creșterea caracterului protogenic al solventului, ceea ce întărește părerea că este vorba de o tranziție $\pi \longrightarrow \pi^*$, mai puțin sensibilă față de polaritatea solventului ca tranzițiile $n \longrightarrow \pi^*$ și $n \longrightarrow \sigma^*$. De altfel Jansen, într-un articol ulterior, stabilește, prin calcul semi-cantitativ, că la derivații de tipul N—C(=S)—N, banda II corespunde unei tranziții $\pi \longrightarrow \pi^*$ (12).

Din poziția maximei de absorbție concludem, de asemenea, că forma predominantă în soluția metanolică ar fi cea tionică. Literatura indică poziția maximei de absorbție pentru tiol și tioeter-derivați (de

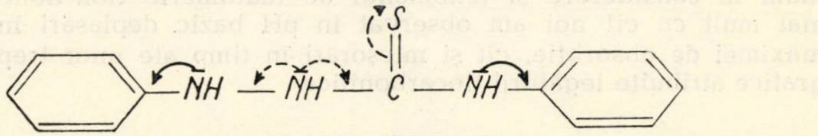
exemplu, S-metilderivați), la lungimi de undă mai mici (224—230 mμ) și de intensitate mult mai redusă (ε=2—3.10^3) (13).

La 4-feniltiosemicarbazidă (II) mai apare încă o bandă la 261 mμ. Credem că această bandă aparține nucleului benzenic, deoarece este localizată în domeniul spectral, unde literatura indică apariția absorbției benzenoidice (13—14). La derivatul sulfonilic (VI), absorbția de acest tip devine deosebit de evidentă, deoarece apar mai multe maxime distincte-fine, între 259—272 mμ, cu centrul aproximativ la 265 mμ, caracteristic bandei benzenoidice (13). Aceste benzi sînt de origine electronică, dar sînt descompuse de efecte vibraționale suprapuse. Umerii de la difeniltiosemicarbazidă (III) ar fi de aceeași origine.

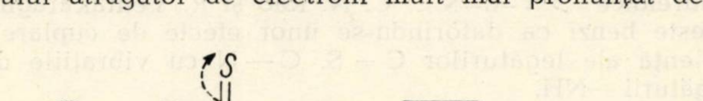
Influența substituenților polari. Din tabelul I se observă că substituirea cu un radical fenil în poziția 4 la tiosemicarbazidă (II) deplasează maxima de absorbție a legăturii tiocarbonil cu 6 mμ (247 mμ). Efectul batocrom ar fi explicat, cel mai probabil, de încadrarea perechii de electroni neparticipanți ai azotului în sistemul de conjugare cu nucleul aromatic.



Prin introducerea a încă unui radical fenil în poziția 1 al tiosemicarbazidei (III), efectul batocrom este mai mic, în comparație cu substanța II, maxima de absorbție revine la 242,6mμ. În acest compus are loc, probabil, o redistribuire a electronilor, ceea ce ar duce la o diminuare a conjugării amintite în cazul 4-feniltiosemicarbazidei.



1-acetil 4-feniltiosemicarbazida (substanța IV) are două benzi de absorbție, o maximă la 233 mμ (ε=1,48.10^4) și un număr pronunțat între 257 și 261 mμ (ε = 1,18.10^4). Prezența radicalului acetil contribuie, probabil, la o lărgire considerabilă a conjugării peste întreaga moleculă, datorită caracterului atrăgător de electroni mult mai pronunțat decît al fenilului.



Acest efect devine și mai pronunțat în cazul benzoilderivatului (V). Devine atunci probabil ca prima bandă a acestor compuși, de lungime de undă mai mică, să corespundă tranziției $\pi \longrightarrow \pi^*$ a grupării acetil, respectiv benzoil (λ = 233 mμ pentru acetil și λ = 239 mμ pentru benzoil). Conjugarea lărgită are drept consecință puter-

nicul efect batocrom și apariția umărului pronunțat la 257—261 mμ (substanța IV), respectiv 262—264 mμ (substanța V). Acești umeri s-au suprapus peste banda benzenoid.

În cazul derivatului sulfonilic (VI), banda de absorbție discutată apare la 248 mμ. Efectul batocrom mai slab s-ar datori faptului că gruparea sulfonilică participă mai puțin la conjugare.

Dianilida (VII), fiind o moleculă perfect simetrică, poate fi considerată ca provenind din unirea a două molecule de feniltiouree și ca urmare proprietățile ei spectrale în U.V. pot fi atribuite acestei structuri. Într-adevăr în spectrul acestei substanțe apare un umăr pronunțat între 252 și 255 mμ (feniltioureea absoarbe la 251 mμ) (7).

Influența pH asupra poziției maximelor de absorbție

Absorbția tiosemicarbazidei (I) este deplasată doar în mediu acid (tabelul I), ceea ce subliniază, desigur, caracterul ei slab bazic. În orice caz, în toate cele trei medii studiate, forma preponderentă rămîne cea tiocarbonilică (maxima rămîne între 240 și 245 mμ).

În cazul 4-feniltiosemicarbazidei (II), atît mediul acid, cît și cel bazic provoacă schimbări pronunțate spectrale, ceea ce ar arăta că ea poate funcționa ca acid în mediu bazic și invers ca bază în mediu acid.

Prin introducerea a încă unei funcțiuni polare în poziția I (substanțele III, IV, V, VI), dispare complet caracterul bazic. Caracterul acid cîștigat se datorește, probabil, apariției anionului $—S^-$ (forma tiolică), deoarece absorbția de la 240—245 mμ, caracteristică funcției tiocarbonilice, dispare în mediul bazic. În mediul acid, atît aspectul, cît și poziția benzilor nu se modifică practic. Aci, desigur, trebuie să luăm în considerare și fenomenul de tautomerie tion-tiolică, cu atît mai mult cu cît noi am observat în pH bazic deplasări în timp ale maximei de absorbție, cît și micșorări în timp ale unor trepte polarografice atribuite legăturii tiocarbonilice.

Spectrele în infra-roșu

În spectrele executate sub formă de pastilă în bromură de potasiu, am observat trei categorii de benzi de vibrație atribuite grupării tioureidice $>N-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-N<$ C. N. Rao și R. Ventakaraghavan (9), descriu aceste benzi ca datorîndu-se unor efecte de cuplare a vibrațiilor de valență ale legăturilor C = S, C — N cu vibrațiile de deformare ale legăturii —NH.

În tabelul II arătăm că în cazul tiosemicarbazidei banda de la 1 005 cm^{-1} ar corespunde vibrației cuplate dintre legăturile C=S și vibrația de deformare a legăturii —NH. Această bandă puternică la tiosemicarbazidă (I) este deplasată și diminuată în cazul unei substituții în poziția 4 (II) și dispare în cazul unei substituții în poziția 1 (III-VII).

Substituenții urmăriți influențează și poziția benzilor de la 1 290 și 1 320 cm^{-1}, din spectrul tiosemicarbazidei. Din această cauză, presu-

punem că aceste benzi apar datorită contribuţiei principale a legăturii C=S.

Poziţia benzii de la 1 545 cm^{-1} se modifică prea puţin în urma substituirii, ceea ce ne lasă să presupunem că această bandă s-ar datori vibraţiilor cuplate ale unităţii structurale $>N-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-N<$ (tioureid).

Autorii citaţi, precum şi alţii (14), în general, sînt de acord că o delimitare sigură a contribuţiei fiecărei legături din grupa tioureid este dificilă.

Polarografia

Din înălţimea treptelor de reducere în mediu acid ale substanţelor studiate de noi se observă că procesul este o reducere de 2 electroni.

După Kolthoff (16) şi H. Lund (17) pentru treptele anodice ale unor substanţe asemănătoare ar răspunde forma $-N=\overset{\overset{SH}{|}}{C}-NH$.

Substituenţii studiaţi se supun regulii Shikata şi Tachi (15), potrivit căreia substituenţii electrofili deplasează spre valori mai negative potenţialele de reducere. Rămîne, totuşi, un semn de întrebare treapta de reducere catodică în pH-8, care nu apare la toate substanţele cercetate şi nici nu este influenţată de substituenţi.

Din tabelul II şi graficele din fig. 1, 2, 3, se observă că proprietăţile polarografice ale substanţelor studiate variază în acelaşi sens cu proprietăţile lor spectrale. Faptul că o metodă de investigaţie principial diferită ne dă rezultate asemănătoare ne aduce un argument în plus în sprijinul consideraţiilor făcute asupra influenţei substituenţilor electrofili în scheletul tiosemicarbazidei.

Datele experimentale preliminare prezentate, cît şi interpretările făcute pledează în favoarea existenţei unei tautomerii tion-tiolice, condiţionată de mediu (în stare solidă forma $> C = S$) în soluţie metanolică, în funcţie de pH ($> C = S$ sau $\geqslant C — SH$), asupra căreia vom reveni într-o notă viitoare.

BIBLIOGRAFIE

1. SILBERG AL., SIMITI I., COSMA N., PROIANOV I. — *Stud. Cercet. Chim. Cluj*, 1957, nr. 3—4, p. 315.
2. SILBERG AL., COSMA N. *Stud. Cercet. Chim. (Cluj)*, 1959, nr. 10, p. 151.
3. SILBERG AL., SIMITI I. — *Stud. Cercet. Chim. (Cluj)*, 1959, nr. 10, p. 319.
4. SILBERG AL., PROINOV I. — *Stud. Cercet. Chim. (Cluj)*, 1959, nr. 10, p. 329.
5. KOCH H. P. — *J. Chem. Soc.*, 1949, p. 401.
6. STERN E. S. — *J. Chem. Soc.*, 1949, p. 1 664.
7. ZAHARADNIK R. — *Collec.*, 1959, vol. 24, p. 3 678.
8. RUZICKA, SEIDEL, FERMENICH — *Helv. chim. Acta.*, 1940, vol. 24, p. 1 434.
9. RAO C. N., VENTAKARAGHAVAN R. — *Spectr. Chim. Acta.*, 1962, nr. 18, p. 541.

10 .BELAMY C. I. — The I. R. Spectra of complex molecules, Ed. Methuen et Co., Londra.

11. JANSEN H. I. — *Rec. Trav. Chim.*, 1960, 79, p. 454.

12. JANSEN H. I. — *Rec. Trav. Chim.*, 1960, vol. 79, p. 1 066.

13. STERN E. S., GILAM A. E. — Au introduction to electronic absorbtion spectroscopy in Organic Chemistry, Ed. Arnold, 1954.

14. BRAND I. C. D., SCOTT A. I. — Elucidation of structure by physical and chemical methods, Capitolul II. Applications of U.V. spectroscopy, INTERSCIENCE PUBL., New-York, 1963.

15. SHIKATA, TACHI — *Collec.*, 1938, nr. 10, p. 268.

16. KOLTHOFF I. M. — *Analyt. Chim. Acta*, 1961, vol. 24, p. 280.

17. LUND H. — *Collec.*, 1960, vol. 25, p. 3 313.

Articol intrat în redacţie 11.IX.1965.

Indicele de clasificare: 615.779.93 : 545.33

RECENZII

HILFSSTOFFE FÜR PHARMAZIE UND ANGRENZENDE GEBIETE. SUBSTANŢE MEDICAMENTOASE PENTRU FARMACIE ŞI DOMENIILE APROPIATE

H. von Czetsch-Lindenwald, H. P. Fiedler

Ed. Cantor K. G., Aulendorf, 1963, 388 p.

Lucrarea de faţă este datorită reputatului specialist prof. H. von Czetsch-Lindenwald apărută în cea de a doua ediţie. Materialul reprezintă de fapt un dicţionar al principalelor substanţe şi materiale folosite la prepararea formelor farmaceutice şi în domenii înrudite cum este cosmetica. Sînt prezentate în ordine alfabetică atît denumirile curente cît şi denumirile comerciale însoţite de indicative care permit cunoaşterea producătorilor. După prezentarea denumirilor şi a sinonimelor se dă definiţia, provenienţa, descrierea principalelor proprietăţi şi utilizarea. La unele substanţe sînt indicate şi referinţe bibliografice.

În afara produselor bine definite sînt prezentate şi o serie de noţiuni cu caracter mai general care se întîlnesc în tehnologia farmaceutică actuală. Astfel sînt caracterizate unele probleme cum sînt : baze de absorbţie, aerosoli, conservanţi, sistem H.L.B., emulgatori, antioxidanţi, emulgatori, mase pilulare, baze de unguent, săpunuri, silicone, baze de supozitoare, stabilitate, mijloace de stabilizare, grăsimi, uleiuri volatile, suspensii, excipienţi pentru tablete, agenţi de suspensie etc. Lucrarea redactată în limba germană are principalele denumiri menţionate şi în limba engleză. Înşiruirea în ordine alfabetică a tuturor termenilor mai importanţi precum şi menţionarea tot alfabetică, cu trimiterile de rigoare, a sinonimelor şi a numelor depuse uşurează consultarea. La sfîrşit figurează un registru alfabetic al caselor producătoare împreună cu denumirile produselor respective.

Materialul este tratat la înalt nivel pe baza unei largi documentări şi se bucură de o sistematizare judicioasă. Lucrarea poate servi farmaciştilor, studenţilor şi specialiştilor care lucrează în domeniul medicamentelor.

V. Stănescu

FARMACIA
vol. XIV, nr. 3, anul 1966

Aspecte ale toxicității nitrozaminelor. (*Nota I*)

N. PREDA

Lucrare efectuată în laboratorul de toxicologie, I.M.F., Cluj

În ultimele două decenii, în lumea întreagă se studiază testarea biologică și toxicologică a substanțelor chimice, problemă de mare amploare în ceea ce privește leziunile cronice provocate de substanțe și în special acțiunea lor cancerigenă în experimentul animal îndelungat. Un interes în această privință prezintă clasa de substanțe cu aplicații în industria coloranților și a medicamentelor, formată de nitrozamine. Acestea au început să fie studiate numai din 1954, Barnes și Magée (1) fiind primii care s-au ocupat de toxicitatea lor. Rezultatele le-au dat posibilitatea elaborării ipotezei formării unor metaboliți toxici ai nitrozaminelor, care ar viza acizii nucleici, dînd naștere la cancerizare. Legat de cercetările asupra acestor tipuri de substanțe ne preocupă și pe noi toxicitatea și eventual efectele cancerigene ale nitrozodimetilanilinei (2, 17, 18, 19, 20, 21).

După proprietățile fizico-chimice și biologice, nitrozaminele au fost clasificate de către Druckrey și colab. (3) în substanțe active cu selectivitate asupra ficatului la om și animale și în substanțe inactive. Împărțirea aceasta este discutabilă, deoarece, în ultimul timp, se admite că o substanță care nu produce cancerizare la o specie de animale nu poate fi considerată inactivă, decît numai dacă este negativă la cel puțin două specii de animale diferite. În acest sens, sînt și recomandările făcute de către FAO în cel de-al 5-lea Raport al Comitetului de experți întrunit la Geneva, în 1960 (4), prin comunicarea prezentată de Boiland; de reprezentanții Comisiei a XI-a de la Bad-Godesberg, din 1961 (5) și a Comisiei Eurotox din iunie 1964 (6). Același principiu trebuie să stea și la baza investigațiilor ce se fac asupra nitrozaminelor (7, 8).

Nitrozaminele, pe lingă faptul că sînt substanțe cu aplicații practice, au și importanța cercetării teoretice a ipotezelor privind mecanismul de acțiune, legat de proprietatea alchilantă a metaboliților formați din ele (9, 10, 11).

Una din cele mai studiate substanţe în această privinţă este N-dimetil-nitrozamina, fiind semnalată ca substanţă toxică a ficatului, selectivă pentru om şi animale (Barnes şi Magée, 1954). Efectul cancerigen se bazează, după cum relatează Magée şi colab. (2, 14, 15), pe mecanismul metilării; nitrozamina, în urma procesului oxidativ din ficat, se transformă în diazometan, care este instabil, cu acţiune metilantă şi reprezintă, prin el însuşi, un agent mutagen şi cancerigen (fig. 1).

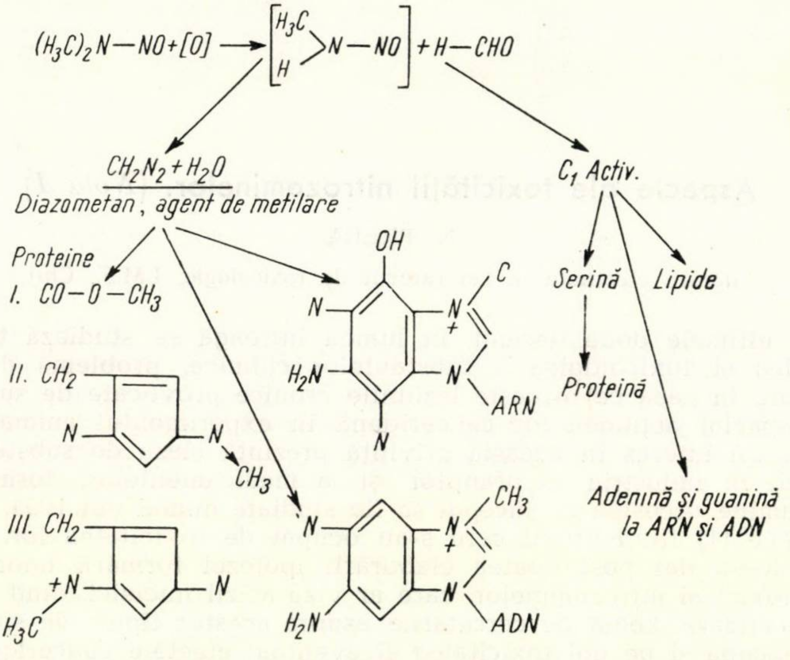


Fig. 1. — Metabolismul dimetilnitrozaminei (după Magée-Farber).

N-dimetil-nitrozamina reprezintă substanţa model după care s-au studiat o serie de omologi ai dimetilnitrozaminelor precum şi alte substanţe analoge (3, 12), combinaţii ale N-nitrozopiperidinelor, piperazinelor, morfolinelor şi nitrozaminele aromatice; N-bis (β-hidroxietil), nitrozamina, N-N-dimetilhidrazina şi nitramina. Varietatea acestor tipuri de substanţe permitea să se aprecieze acţiunea în funcţie de structura lor chimică. Făcînd o privire sumară asupra caracterelor fizico-chimice ale combinaţiilor amintite, constatăm că dialchilnitrozaminele inferioare, uşor solubile în apă, au coeficientul de distribuţie pentru sistemul cloroform-apă cuprins de la un coeficient de cca. 3 al dimetilnitrozaminei la 5 600 pentru diamilnitrozamină; în mod similar sînt şi dozele letale medii determinate la şobolani, de la 40 mg/kilocorp la 1 750 mg/kilocorp. Efectul cancerigen a fost studiat de către Schmähl, Druckrey, Preussmann şi Müller pe şobolani tineri, substanţele solubile fiind dizolvate în apă, iar cele insolubile au fost amestecate în dietă. Doza zilnică stabilită pe baza toleranţei era de 1/10 pînă la 1/40 din

Tabelul I

Carcinoame produse de nitrozamine la şobolani

Substanţa administrată oral	Doza totală mg/kg	Localizarea tumorii	Autorul
N-dimetilnitrozamina	500	Ficat, rinichi	Magée-Barnes
N-dietilnitrozamină	700	Ficat	Magée-Barnes
N-dibutilnitrozamină		Vezica urinară	Druckrey
N-nitrozopiperidină	2 000	Ficat, esofag?	Druckrey
N-nitrozomorfolină	700	Ficat	Druckrey şi colab.
N-diamilnitrozamină	28 000	Ficat	Druckrey şi colab.
N-propilnitrozamină	2 000	Ficat	Druckrey şi colab.
N-N-dinitrozopiperazin		Faringe?	Druckrey, Hackmann
N-di-izopropil-nitrozamină	6 000	—	Druckrey
N-nitrozo-N-metilanilin		Esofag	După Hackmann
N-nitrozo-N-metiluretan		Stomac	
Dimetilnitramina (produs de oxidare al dimentil-nitrozaminei	40 000	Modificări cistice	Druckrey
N-bis (β-hidroxiacetil) nitrozamină	160 000	Ficat	Druckrey
N-fenil-N- metilnitrozamină		— ?	Schmähl şi colab.
Difenilnitrozo-hidroxilamina		— ?	Schmähl şi colab.
Dibenzilnitrozamină		— ?	Schmähl şi colab.
Nitrozofenilhidroxilamină		— ?	Schmähl şi colab.
Dimetilnitrozoanilină		Ficat?	

doza letală mijlocie, aplicînd o „doză totală" pînă la apariţia tumorii şi moartea animalelor. Astfel s-a ajuns la concluzia că (3, 13) :

— în grupa dimetilnitrozaminelor au provocat cancer toate combinaţiile cu lanţuri neramificate, începînd cu dimetil pînă la dimetilnitrozamina. Cancerul a fost la toate combinaţiile de acelaşi fel, carcinoame hepatocelulare, de multe ori cu metastaze pulmonare. În ceea ce priveşte „doza totală" necesară provocării cancerului, este interesant de subliniat că ea se măreşte cu numărul atomilor de carbon de la 500 mg/kg a dimetilderivatului — pînă la 28 000 mg/kg pentru diamilnitrozamina.

N-nitropiperidina (D~2 000 mg/kg) pe lîngă cancer asemănător al ficatului, mai provoacă şi un carcinom al epiteliului esofagului, fapt care este relevat în mod deosebit de către autorii mai sus citaţi. Menţionăm că în literatura consultată nu se citează alte observaţii asemănătoare de cancer pe epiteliul esofagului la şobolani. N-nitrozomorfolina cu D~700 mg/kg s-a dovedit a fi de asemenea un cancerigen puternic şi cu o reacţie neobişnuit de rapidă a ficatului.

În continuarea aprecierilor, se mai arată un fapt interesant şi anume că omologii substituenţilor aromatici sintetizaţi de R. Preussmann, N-fenil-N-metilnitrozamina, difenil — şi nitrozofenilhidroxilamina (sarea de amoniu), aplicate în doze mari, nu au provocat cancer la şobolani. După afirmaţia făcută de către Druckrey (8), această constatare nu poate fi considerată definitivă, întrucît în decursul timpului pot să apară surprize, după cum s-a dovedit şi din experimentul cu alte substanţe.

N-bis (β-hidroxiacetil)-nitrozamină, spre deosebire de dietilnitrozamina, s-a dovedit a fi o substanţă din categoria celor practic netoxice, şobolanii suportînd în experimentul acut o doză de pînă la

5 000 mg/kg. În schimb, în experimentul cronic pe şobolani, la administrarea unei doze totale de 160 000 mg/kg pe timp de 8 luni, a provocat cancerul ficatului ; în acelaşi timp, dietilnitrozamina provoacă acelaşi efect la cca. 700 mg/kg. De aici desprindem constatarea că înlocuirea grupei dietilaminei prin funcţia dietanolamină nu anulează complet acţiunea cancerigenă, dar o poate reduce de mai multe ori ; în cazul de mai sus de peste 200 ori.

Alte două substanţe cercetate din acelaşi punct de vedere au fost N-N-bis-nitrozopiperanin şi dibenzilnitrozamină ; rezultatele pînă la ora actuală nu sînt concludente (16).

Produsul de oxidare al dimetilnitrozaminei — dimetilnitramina — urmărit în experiment cronic de către cercetătorii germani Druckrey şi Schmähl (3) a provocat unele schimbări cistice, dar numai după o doză totală ingerată de 40 000 mg/kg. S-a mai constatat, în plus, că această substanţă a produs şi unele tumori renale la unele animale. Experimentîndu-se şi forma redusă cu N-N-dimetilhidrazina în aceleaşi condiţii, nu au obţinut rezultate pozitive nici după continuarea experienţelor timp de peste 18 luni, chiar cu o doză totală de peste 55 000 mg/kg.

Din cele relatate mai sus, apare evident un aspect deosebit, care trebuie relevat, şi anume : nitrozaminele cu gruparea nitrozamină alchilată „joacă un rol hotărîtor" în efectul cancerigen, dar că între toxicitate şi efectul cancerigen nu ar exista o concordanţă deplină şi că acţiunea toxică mai complexă nu se suprapune cu acţiunea cancerigenă specifică, mai ales cînd acţionează îndelungat cantităţi mici de substanţe. Pe de altă parte, dimetilnitrozamina are efect cancerigen, respectiv nitramina redusă la nitrozamină în organism, iar izosterul N-dimetil-formamidei, în aceleaşi condiţii, nu a produs cancer nici după o doză totală de 13 000 mg/kg.

Din aceste observaţii ar rezulta că gruparea nitrozamină alchilată joacă un rol important în efectul cancerigen şi că interpretările în acest sens sînt întemeiate. Tot din aceste experienţe se mai desprinde că dialchilnitrozaminele pot deveni „periculoase" numai după oxidarea lor la atomul de carbon ; în acest sens s-a experimentat N-di-izo-propilnitrozamina, care pînă la o cumulare de 6 000 mg/kg nu a produs nici un carcinom, pe cînd N-propilnitrozamina deja la o cumulare de 2 000 mg/kg produce carcinomul. Şi o ultimă observaţie demnă de relevat este faptul că toate dialchilnitrozaminele „periculoase" duc la formarea de tumori hepatice de acelaşi fel, cu toate că radicalii de alchil sînt deosebiţi.

Prin urmare, fără îndoială că proprietatea alchilantă joacă un rol important, dar că mai trebuie să se precizeze legăturile structurale cu posibilităţile unui mecanism mai complet şi probabil că intervine concentraţia moleculară cu viteza de reacţie. Desigur că acestea ar deschide perspective de cercetare fizico-chimică *in vitro* a nitrozaminelor privind stabilitatea lor cu transformările pe care le suferă în prezenţa unor substanţe biologice active.

Observaţiile acestea nu infirmă ipoteza de lucru pentru o cercetare asupra nitrozodimetilanilinei, care ar putea să aducă completări asupra funcţiei nitrozo, în condiţii structurale deosebite şi care constituie, de fapt, obiectul cercetărilor noastre experimentale.

BIBLIOGRAFIE

1. BARNES J. M., MAGEE P. N. — *Brit. J. industr., Med.*, 1954, nr. 11, p. 167.
2. MAGEE P. N., FARBER — *Biochim. J.*, 1962, vol. 83, p. 114—124.
3. DRUCKREY H., PREUSSMANN R., SCHMÄHL D. — *Naturwissenschaften*, 1961, vol. 48, p. 134.

* * * — Al 5-lea raport al Comitetului de experţi pentru aditivele alimentare al JOINT-ului, FAO/WHO. Evaluarea riscurilor carcinogene la aditivele alimentare, Ed. O.M.S., Geneva, 1961.

5. * * * — Comunicarea nr. 11 a Comisiei de coloranţi a Asociaţiei germane de cercetări, Bad Godesberg, 1962.
6. * * * — Conferinţa europeană (Eurotox) din 3—5.VI.1964.
7. DEICHMANN W. B. — *Arch. Toxicol.*, 1963, nr. 20, p. 1—11.
8. DRUCKREY H. — *Z. Lebensmitt-Untersuch.*, 1963, vol. 120., p. 375—381.
9. DUTTON A. H., HEATA D. F. — *Nature (Lond.)*, 1956, vol. 178, p. 644.
10. MAGÉE P. N. — *Biochem. J.*, 1958, vol. 70, p. 606.
11. BROUWERS J.A.J., EMMELOT P. — *Exp. Cell. Res.*, 1960, nr. 19, p. 467.
12. DRUCKREY H., SCHMÄHL D., SCHILDBACH A. — *Naturwissenschaften*. 1961, vol. 48, p. 56.
13. SCHMÄHL D., PREUSSMANN R., HAMPERL H. — *Naturwissenschaften*, 1960, vol. 47, p. 89.
14. MAGÉE P. N., BARNES J. M. — *Brit. J. Cancer*, 1956, nr. 10, p. 114.
15. SCHMÄHL D., PREUSSMANN R. — *Naturwissenschaften*, 1959, vol. 46, p. 175.
16. HACKMANN C. — *Med. u. Chem.*, 1963, nr. 7.
17. MAGEE P. N., HUDTIN T. — *Biochem. J.*, 1962, vol. 83, p. 106.
18. TIMMIS G. M. — *Biochem. Pharmacol.*, 1960, nr. 4, p. 49.
19. TRUHAUT R. — *Acta Un. int. Cancr.*, 1963, nr. 19, p. 371—376.
20. GALEA V., PREDA N., SIMU G., ARIEŞAN M., LUPUŢIU G. — Cercetări asupra substanţelor cu potenţial cancerigen, Conferinţa naţională de chimie, Iaşi, 1964.
21. GALEA V. — Acţiunea concentraţiilor mici de substanţe toxice: faza reversibilă şi faza ireversibilă. Sesiunea ştiinţifică a Institutului de igienă, Cluj, 1964.

Articol intrat în redacţie la 11.VIII.1965.

Indicele de clasificare: 615.9 : 547.551.42

RECENZIE

PRINCIPES DE CHIMIE PHYSIQUE. PRINCIPII DE CHIMIE FIZICĂ

R. Ruyssen, L. Molle

Presses universitaires, Bruxelles, 1965, 570 p.

Lucrarea de faţă se datoreşte binecunoscuţilor oameni de ştiinţă prof. R. Ruyssen de la Universitatea din Gand şi prof. L. Molle de la Universitatea

liberă din Bruxelles și este adresată farmaciștilor și biologilor. Împlinind un deziderat impus de dezvoltarea actuală a științelor farmaceutice, autorii prezintă datele de bază ale Chimiei fizice în scopul înarmării studenților farmaciști și biologi cu un ghid prețios. Această carte deși nu este un tratat amplu redă principiile Chimiei fizice pe care le dezvoltă și le adîncește în conformitate cu cerințele actuale. O latură foarte importantă o reprezintă aplicațiile în domeniul farmaciei. Cititorul dornic de informații în plus are la dispoziție bibliografia care este menționată la fiecare capitol și care se referă în bună parte la materiale legate de studiul și practica științelor farmaceutice.

Primul capitol este rezervat prezentării metodelor fizico-chimice de control utilizate curent în laboratoare. Scurte referiri sînt făcute cu privire la măsurarea densității, a punctului de fuziune. În continuare se tratează despre polarimetrie, viscometrie, măsurarea tensiunii superficiale a lichidelor și soluțiilor și absorbțiometriei. Această ultimă parte se ocupă de unele generalități, apoi de spectrofotometria în vizibil și ultraviolet, spectrofotometria în infraroșu, spectrul Raman, turbidimetrie, nefelometrie și fluorimetrie.

Capitolele II și III dezvoltă cunoștințe despre starea materiei, legături chimice și intermoleculare iar capitolul IV se ocupă de noțiuni de termodinamică.

Studiul soluțiilor constituie obiectul capitolului V. În această parte sînt deosebit de interesante subcapitolele referitoare la soluțiile diluate, la soluțiile de electroliți și, la soluțiile de acizi și baze. Al VI-lea capitol este rezervat noțiunilor despre forțe electromotrice, despre pH și rH, despre mecanisme de oxidoreducere. Fenomenele de adsorbție care joacă un rol decisiv la prepararea, asigurarea stabilității și la rezorbția medicamentelor sînt dezvoltate în capitolul VII. Capitolul VIII este rezervat metodelor cromatografice iar capitolul IX dezvoltă noțiuni de cinetică chimică ca și problemele legate de stabilitatea formelor farmaceutice. În capitolele următoare se menționează cunoștințe despre soli, geluri, emulsii, suspensii, aerosoli și spume.

Lucrarea este deosebit de interesantă pentru farmaciști deoarece servește pentru aprofundarea fenomenelor întîlnite la prepararea medicamentelor, chimia fizică devenind astăzi o știință indispensabilă pentru adîncirea tehnicei farmaceutice. Lectura cărții este deosebit de atractivă datorită sistematizării judicioase, a stilului clar și concis de care autorii dau dovadă. Condițiile grafice de prezentare sînt excelente.

P. Ionescu Stoian

FARMACIA
vol. XIV, nr. 3, anul 1966

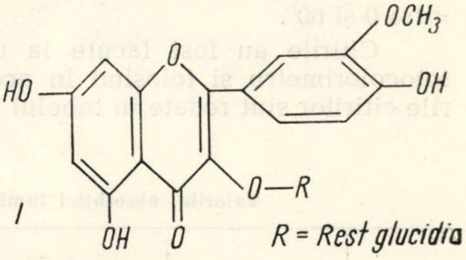
Contribuţii la studiul analitic al derivaţilor metoxilaţi ai cvercetolului. *Nota a II-a*. Studiul factorilor ce intervin în timpul determinării izoramnetolului în produsele vegetale

E. GRIGORESCU

Laboratorul de farmacognozie al Facultăţii de farmacie, Iaşi

Izoramnetolul, derivat al cvercetolului metoxilat în poziţia 3, se găseşte, în mod obişnuit, în plante sub formă glicozidică, glicozidarea fiind mai frecventă la oxidrilul din poziţia 3 (formula I).

Pentru determinarea cantitativă a izoramnetolului în produsele vegetale, am aplicat metoda stabilită de noi anterior (2) pentru izoramnetolul pur. Înaintea elaborării procedeului de lucru pe material vegetal a trebuit, însă, să rezolvăm o serie de probleme legate de natura şi proprietăţile combinaţiilor glicozidice ale izoramnetolului, ca şi de particularităţile materialului vegetal.



I R = Rest glucidic

În abordarea acestor probleme, ne-am folosit de unele date stabilite de alţi autori cu ocazia elaborării metodelor de determinare a cvercetolului, liber şi glicozidat, în materialele vegetale (3, 4).

În esenţă, aceste probleme erau următoarele :

— La prelucrarea materialului vegetal se procedează la extracţii cu solvenţi organici la cald, iar determinările, în cazul urmăririi nivelului biosintezei izoramnetolului în plante, se efectuează într-o perioadă îndelungată de timp, de primăvara pînă toamna. Ca atare se punea problema influenţei temperaturii asupra reacţiei dintre izoramnetol şi ionul zirconiu, ţinînd seama de faptul că în timpul determinărilor amintite temperatura în laborator poate să varieze destul de mult, de obicei între 20 şi 30°.

În ceea ce priveşte cinetica reacţiei de hidroliză, pentru ca hidroliza flavonozidelor să se desfăşoare în condiţii optime, s-a ţinut seama

de temperatură la care se efectuează hidroliza, concentraţia acidului şi timpul de hidroliză.

— Nivelul hidrolizei a fost urmărit prin determinarea valorii extincţiei, în funcţie de factorii menţionaţi mai sus, iar în cazul apariţiei unor anomalii, s-a controlat cu ajutorul cromatografiei pe hîrtie.

Deoarece după hidroliza extractelor din unele produse vegetale, cum sînt frunzele şi florile, apar precipitate de culoare galbenă, la adăugarea nitratului de zirconiu, am fost nevoiţi să purificăm în prealabil aceste extracte, tot cu ajutorul cromatografiei pe hîrtie.

Acelaşi mod de purificare l-am utilizat pentru obţinerea soluţiilor necesare studierii dinamicii reacţiei de hidroliză.

DATE EXPERIMENTALE

1. *Determinarea influenţei temperaturii asupra reacţiei dintre izoramnetol şi ionul zirconiu*

Pentru a stabili dacă temperatura influenţează formarea complexului izoramnetol-zirconiu, am preparat o soluţie de complex, aducînd, într-un balon cotat de 10 ml, 1 ml de soluţie metanolică M/3 000 de izoramnetol pur, 1 ml soluţie 0,5% de nitrat de zirconiu şi completînd la semn cu metanol pur.

Această soluţie a fost apoi trecută în eprubeta de 10 ml a unui electrofotocolorimetru tip Lange-Roth.

S-a determinat variaţia absorbţiei luminii la temperaturi cuprinse între 0 şi 60°.

Citirile au fost făcute la un galvanometru Multiflex, cuplat la fotocolorimetru şi folosind în acesta filtrul de culoare albastră. Valorile citirilor sînt redate în tabelul I.

Tabelul I

Valorile absorbţiei luminii în funcţie de temperatură

Nr. crt.	Temperatura (în grade C)	Absorbţia (%)	Nr. crt.	Temperatura (în grade C)	Absorbţia (%)
1	58	22,5	10	18	18,9
2	48	22,0	11	15	18,5
3	39	21,5	12	10	18,0
4	34,0	20,0	13	0	17,5
5	30	19,5			
6	28	19,2			
7	25	19,0			
8	23	19,0			
9	20	19,0			

Transpunînd aceste valori în curba din fig 1, se constată că intensitatea coloraţiei soluţiei se situează pe o linie paralelă cu axa absciselor între temperaturile de 18 şi 30°, între care se încadrează, de altfel, şi temperaturile obişnuite de lucru în laborator.

La capete curba suferă inflexiuni, însă în limite de maximum 2—3%, din densitatea optică, pentru variații mari ale temperaturii.

Cele stabilite ne îndreptățesc să afirmăm că pentru condiții de lucru în laborator, chiar excesive, intensitatea colorației, practic, nu este influențată de temperatură.

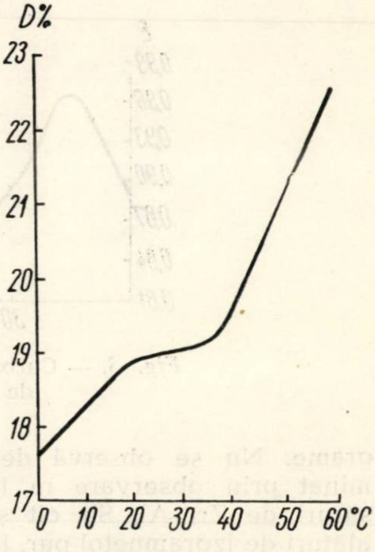


Fig. 1. — Curba stabilității complexului izoramnetol — zirconiu, în funcție de variația temperaturii.

2. *Efectul temperaturii asupra dinamicii reacției de hidroliză a glicozidelor izoramnetolului*

Cu ajutorul unei tehnici descrise într-o notă anterioară (5), prin aplicarea cromatografiei pe hîrtie, am preparat o soluție metanolică a flavonozidelor izoramnetolului din fructele de *Hipophae rhamnoides*, echivalentă cu o soluție M/3 000 de izoramnetol liber. 1 ml de soluție metanolică, astfel obținută, a fost apoi adus într-un balon piriform de 15 ml ; s-a îndepărtat metanolul prin distilare pe baia de apă, iar peste reziduu s-a adăugat 1 ml acid clorhidric 5% ; s-a adaptat balonului un refrigerent de aer și s-a introdus în baia de apă, unde s-a ținut timp de 15 minute.

Pentru verificarea acțiunii temperaturii asupra reacției de hidroliză, temperatura băii de apă se menține constantă, la o anumită temperatură. După trecerea celor 15 minute, se adaugă în balon 4 ml metanol pur, se încălzește ușor, se trece cantitativ într-un balon cotat de 10 ml și se procedează ca la determinarea izoramnetolului pur, determinînd extincțiile în cuva de 1 cm a fotometrului Pulfrich și la filtrul spectral S. 47.

Efectuînd reacția la temperaturi diferite ale băii de apă, am ajuns la valori care se înscriu pe o curbă asemănătoare celei reprezentate în fig. 2.

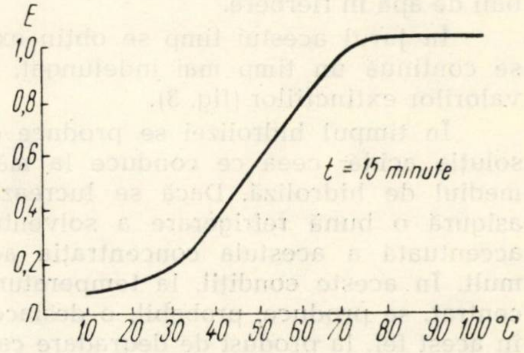


Fig. 2. — Curba variațiilor extincției, în funcție de temperatura băii în timpul reacției de hidroliză.

Analizînd aspectul curbei, se desprinde faptul că pentru temperaturi ale băii de apă, în vecinătatea punctului de fierbere al apei, respectiv între 80 și 100°, extincțiile determinate capătă valori ce se înscriu pe o paralelă cu axa absciselor. Aceasta înseamnă că la temperatura băii în fierbere, într-un timp determinat, hidroliza glicozidelor este totală.

Prelevînd probe din mediul de hidroliză, în urma controlului cu ajutorul cromatografiei pe hîrtie, am stabilit că în zona temperaturilor 80—100° nu se mai constată nici o urmă de glicozide pe cromato-

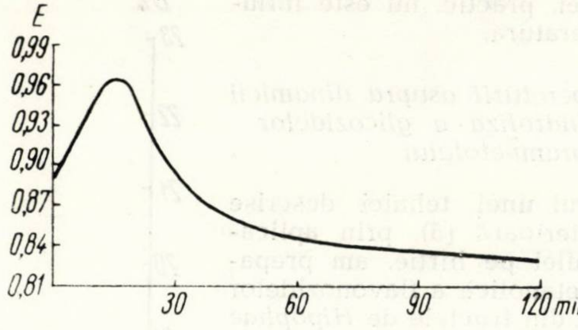


Fig. 3. — Curba valorilor extincţiei, în funcţie de timpul de hidroliză.

grame. Nu se observă decît spoturile izoramnetolului, liber, determinat prin observare în lumină U.V., înainte şi după stropirea cu săruri de Zr, Al, Sb, cît şi cu săruri de diazoniu în mediu alcalin, alături de izoramnetol pur, folosit ca martor.

3. *Influenţa timpului de reacţie asupra hidrolizei glicozidelor izoramnetolului*

Pentru a stabili natura relaţiei dintre timpul de hidroliză şi variaţia valorilor extincţiei complexului izoramnetol-zirconiu, am luat probe de analiză la timpi diferiţi, determinînd, astfel, că timpul optim de hidroliză a glicozidelor urmărite este de 15 minute, la temperatura băii de apă în fierbere.

În jurul acestui timp se obţin extincţiile maxime. Dacă hidroliza se continuă un timp mai îndelungat, se constată o scădere uşoară a valorilor extincţiilor (fig. 3).

În timpul hidrolizei se produce o evaporare parţială a apei din soluţia acidă, ceea ce conduce la mărirea concentraţiei acidului din mediul de hidroliză. Dacă se lucrează în mediu metanolic şi nu se asigură o bună refrigerare a solventului în fierbere, prin scăderea accentuată a acestuia concentraţia acidului poate să crească foarte mult. În aceste condiţii, la temperatura băii şi a acidului foarte concentrat, se produce, probabil, o desfacere a ciclului piranic. Se ajunge, în acest fel, la produşi de degradare care nu mai dau complecşi interni, intens coloraţi, cu ionii de zirconiu, ceea ce explică, în ultimă instanţă, scăderea valorilor extincţiei.

Pentru a verifica acest lucru, am încălzit, timp de 2 ore, pe baia de apă în fierbere, în prezenţa acidului clorhidric concentrat, izoramnetol pur. Soluţia se colorează în portocaliu, reacţiile izoramnetolului nu mai sînt aşa de evidente în prezenţa ionilor metalici, iar la croma-

tografierea soluției pe hîrtie, în afara spotului izoramnetolului, mai apar două spoturi, care nu arată fluorescență în U.V., după stropirea cu săruri de zirconiu.

În afara faptului că timpul de hidroliză prelungit afectează integritatea structurală a izoramnetolului, creșterea accidentală a concentrației acidului ridică o nouă problemă, aceea a influenței concentrației acidului asupra mersului reacției de hidroliză.

În ceea ce privește modificarea structurii moleculei cvercetolului, în urma acțiunii acidului nu mai interesează, o dată ce condițiile optime de lucru sînt schimbate, studiul acestor modificări structurale depășind cadrul lucrării de față.

4. *Studiul relației dintre concentrația acidului și comportarea complexului izoramnetol-zirconiu în urma hidrolizei*

Stabilirea curbei-etalon, ca și reacțiile cu ionul zirconiu din timpul determinării izoramnetolului liber în produsele vegetale, au fost executate în mediu neutru. Or, în urma reacției de hidroliză mediul de reacție în care se petrece complexarea izoramnetolului cu ionul zirconiu devine acid.

Ca atare, o altă problemă care a trebuit să fie rezolvată pentru stabilirea metodei de dozare a izoramnetolului legat glicozidic a fost influența prezenței acidului clorhidric și a gradului concentrației sale în timpul reacției cu zirconiu.

Hörhammer (6) a arătat că complecșii interni ai flavonolilor cu zirconiul arată, față de complecșii cu alte metale, o stabilitate ridicată, în prezența acizilor.

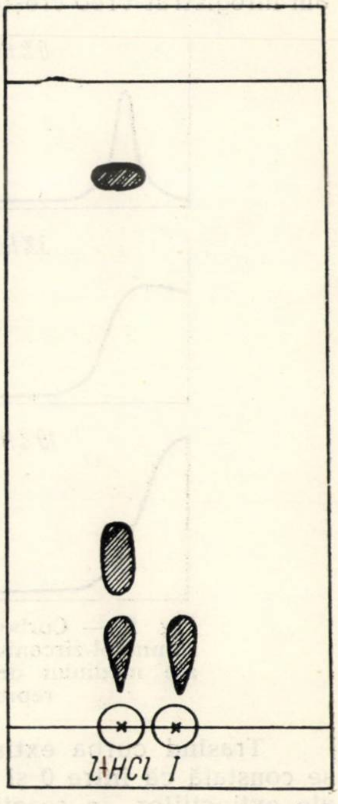


Fig. 4. — Cromatograma lichidului de hidroliză după încălzirea, timp îndelungat, în prezența acidului clorhidric concentrat (hîrtie Schleicher și Schüll 2 043 b. Solvent Forestal pentru agliconi. I-HCl : izoramnetol hidrolizat ; I : izoramnetol).

În aceste condiții, am cercetat influența acidului clorhidric asupra reacției dintre izoramnetol și zirconiu.

Pentru aceasta, am preparat complexul izoramnetol — zirconiu în aceleași condiții amintite anterior și în prezența unor concentrații crescînde de acid clorhidric, mergînd pînă la 50% (aproximativ). Trasînd curbele tipice de culoare pentru fiecare concentrație de acid în parte, se obțin imaginile din fig. 5, care arată că valorile extincțiilor cresc o dată cu mărirea concentrației acidului pînă în jurul cifrei de 30% acid, pentru lungimile mici de undă.

Totodată se observă o deplasare a extincţiilor maxime în direcţia lungimilor mici de undă a spectrului vizibil.

Pentru lumina filtrată la lungimi de undă mai mari de 5 700 Å nu am înregistrat vreo creştere a valorilor extincţiei.

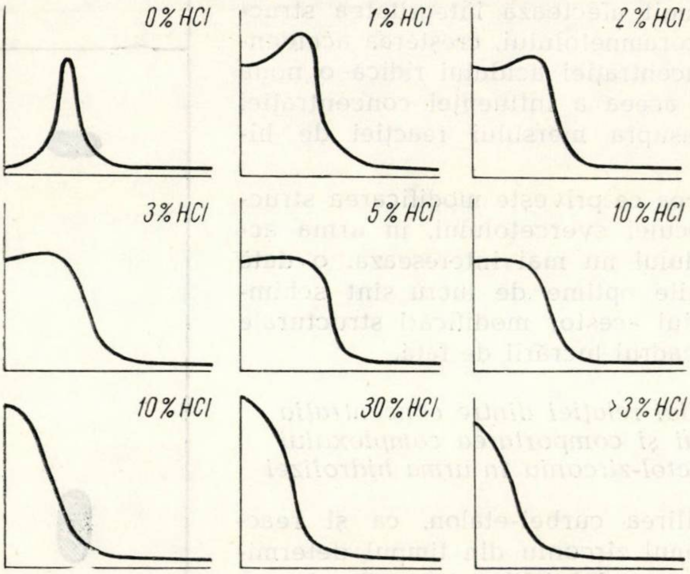


Fig. 5. — Curbele tipice de culoare ale complexului izoramnetol-zirconiu pentru concentraţii diferite în acid ale mediului de reacţie (lungimile mici de undă sînt reprezentate în stînga schemelor).

Trasînd curba extincţiilor pentru lungimea de undă de 4 700 Å, se constată că între 0 şi 1 % HCl se înregistrează cele mai mari valori ale extincţiilor, în reacţia dintre izoramnetol şi ionul zirconiu.

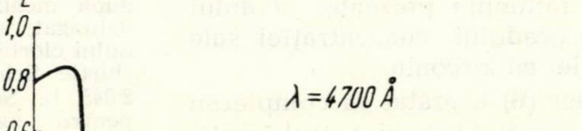


Fig. 6. — Curba extincţie/concentraţia HCl pentru lungimea de undă de 4 700 Å.

Concomitent cu cele relatate mai sus, am constatat că la adăugarea acidului clorhidric apare o fluorescenţă verde ce se accentuează către aceeaşi concentraţie a acidului, de 30 %, pentru ca să dispară

la concentrațiile mai mari. În paralel, probele martor care nu conțin nitrat de zirconiu prezintă o fluorescență verde, foarte slabă, în schimb crește intensitatea colorației galbene a soluției.

Privită cu ochiul liber, intensitatea colorației galbene a probei ce conține 5% HCl este aproximativ aceeași pentru soluția cu zirconiu, ca și cea fără zirconiu.

Probabil, datorită formării unei sări de flaviliu are drept rezultat un efect batocrom. Acesta este încă un motiv pentru a ocoli, în aplicarea metodei, folosirea unor concentrații de acid mai mari de 1%. Trebuie să menționăm că după efectuarea reacției de hidroliză, cînd se completează soluția la semn în balon cotat, în vederea fotometrării, concentrația acidului nu trece de 0,5%.

5. *Unele considerații în legătură cu determinarea glicozidelor izoramnetolului în frunze și flori*

La aplicarea metodei stabilite în vederea dozării glicozidelor izoramnetolului din unele produse vegetale ca frunzele de *Hippophae rhamnoides* L., *Flores Calendulae*, *Herba Herniariae*, am constatat — așa cum s-a mai amintit — că la tratarea cu soluție de nitrat de zirconiu a produsului de hidroliză acidă se produce un precipitat de culoare galbenă. Precipitatul este deosebit de abundent în cadrul primului produs. Lichidul rămas în urma filtrării acestui precipitat, la fotometrare, prezintă o extincție foarte redusă.

După constatările lui Feigl (7), în soluții concentrate de săruri de zirconiu se produce o hidroliză a acestora, cu formare de hidroxid de zirconiu, $Zr(OH)_4$. În prezența acestui hidroxid, există posibilitatea formării unor lacuri colorate, prin adsorbția complexului galben pe particulele de hidroxid, în combinații de tipul celei din formula II (8).

Bănuind formarea unui astfel de lac colorat și în cazul nostru, am redus concentrația soluției de zirconiu pînă la limita de reacție. Totuși, chiar la o concentrație foarte redusă a sării de zirconiu se mai produce un precipitat sau o ușoară opalescență.

În urma acestei constatări, considerăm că în timpul hidrolizei extractului metanolic din produsele amintite, ia naștere un corp care precipită ionul zirconiu prin concurarea acțiunii complexante a izoramnetolului.

Față de fenomenul competitiv creat, s-a impus modificarea metodei de lucru, în sensul purificării extractelor metanolice, în vederea efectuării reacției cu zirconiu.

Purificarea a fost executată totdeauna înaintea hidrolizei, recurgînd la metoda cromatografică, după un procedeu care a fost descris (5). Potrivit acestui procedeu de cromatografie circulară, pentru anumite dimensiuni de hîrtie de filtru, se prezintă avantajul că flavonozidele se grupează toate într-un spot, net separat de spotul agliconilor și de alte substanțe existente în produsele vegetale. Totodată, pentru amestecul de solvenți utilizat de noi și nemenționat în literatura de specialitate, metanol-acid acetic — apă (4 : 0,25 : 6), chiar la pipetarea unei cantități mari de soluție extractivă, pe cromatograma cu diametrul de 15 cm (0,5—1 ml soluție extractivă), spoturile sînt încă bine delimitate, suficient de întinse și nete, ceea ce ușurează

decuparea lor, fără nici un inconvenient. Fiind suficient de mici, nu necesită cantități mari de solvent, pentru eluarea de pe hîrtia de filtru.

CONCLUZII

În urma studiilor întreprinse, pentru a stabili factorii ce pot influența reacțiile ce au loc în timpul determinării izoramnetolului în produsele vegetale, am ajuns la următoarele concluzii :

1. Metoda de determinare a izoramnetolului liber sau glicozidic în produsele vegetale poate fi efectuată în condiții de laborator, în limitele unor variații de temperatură, de la 18 la 30°, care nu influențează mersul reacției dintre izoramnetol și ionul zirconiu.

2. Pentru ca hidroliza acidă a glicozidelor izoramnetolului să fie totală, este necesar ca temperatura mediului de reacție să fie cea a băii de apă în fierbere.

3. La temperatura băii de apă în fierbere, timpul optim de hidroliză este de 15 minute, o încălzire mai îndelungată conducînd la o degradare parțială a izoramnetolului.

4. Reacția dintre izoramnetol și zirconiu este puternic influențată cînd concentrația în acid clorhidric a mediului crește foarte mult.

5. La concentrații ale acidului clorhidric cuprinse între 0 și 1%, complexul izoramnetol zirconiu nu este cu nimic influențat de prezența acidului. Acest fapt ne-a condus la limitarea concentrației acidului folosit pentru hidroliză, la 5%.

6. Pentru a evita acțiunea dăunătoare a unor produși rezultați în urma hidrolizei acide, asupra reacției dintre izoramnetol și ionul zirconiu, este necesar ca lichidele extractive din unele produse vegetale, ce vor fi supuse hidrolizei, să fie mai întîi purificate cu ajutorul cromatografiei pe hîrtie.

BIBLIOGRAFIE

1. GRIGORESCU E. — Contribuții la studiul farmacognostic și fitochimic al speciei *Hippophae rhamnoides* L (indigenă), teză de dizertație, București, 1963.
2. GRIGORESCU E. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, nr. 49.
3. HÖRHAMMER L., HÄNSEL R. — *Arch. Pharm.*, 1953, vol. 286, p. 425.
4. CONSTANTINESCU D. GR., RODICA OȚELEANU — *Farmacia (Buc.)*, 1956, nr. 4, p. 397.
5. GRIGORESCU E. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, nr. 10, p. 353.
6. HÖRHAMMER L., HÄNSEL R. — *Arch. Pharm.*, 1952, vol. 285, p. 438.
7. FEIGL F. — Spot test în organic analysis, ed. a V-a, 1958, p. 193.
8. FEIGL F. — *Op. cit.*, p. 421.

Articol intrat în redacție la 8.X.1965.

Indicele de clasificare : 615.32 : 542.938

FARMACIA
vol. XIV, nr. 3, anul 1966

Studiu referitor la identificarea unor impurităţi din *Herba equiseti minoris*. Nota a II-a. „Indicele stomatic", metodă biometrică de identificare a unor impurităţi

LIA SOMMER, DOINA ALBULESCU, S. FORSTNER

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacognozie din Facultatea de farmacie din Bucureşti

Tulpinile sterile de *Equisetum* fiind asimilatoare, prezintă unele caractere asemănătoare cu a frunzelor, datorită funcţiei, ca parenchimul asimilator, stomatele de pe epidermă. Aceste caractere deschid posibilitatea utilizării unor metode de analiză similare cu cele aplicate studiului frunzelor asimilatoare.

Microscopia cantitativă pune la dispoziţia cercetătorului unele procedee interesante; dintre acestea ne-am oprit asupra unei determinări biometrice, anume a „indicelui stomatic", valoare rezultată din raportul dintre numărul stomatelor faţă de numărul celulelor epidermei, inclusiv stomatele, pe unitatea de suprafaţă (1), $S \times 100 - (E + S)$.

Această metodă este încă utilizată în prezent în unele ţări, în vederea diferenţierii frunzelor aparţinînd diverselor specii ale aceluiaşi gen.

Deoarece din studiul comparativ al epidermei tulpinilor sterile ale speciilor de *Equisetum* a rezultat că un număr de cinci specii prezintă celulele epidermei cu aspect de fibre (2), am putut aplica metoda determinării „indicelui stomatic" numai la speciile ale căror epiderme prezintă celule distincte, ce pot fi numărate. Aceste specii sînt: *E. arvense*, *E. litorale*, *E. aximum*, *E. palustre* şi *E. sylvaticum*.

TEHNICA DE LUCRU

Fragmente de cca. 5 mm^2, obţinute de la diferite niveluri ale tulpinilor asimilatoare de *Equisetum*, le-am clarificat prin fierbere timp de cîteva minute într-o soluţie de NaOH 8%, urmată de spălare în apă distilată. După această operaţie, am îndepărtat, prin uşoară

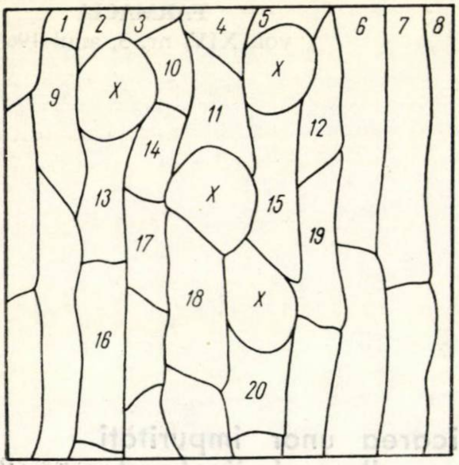


Fig. 1. — Fragment de pe epiderma tulpinii sterile de *E. arvense.*

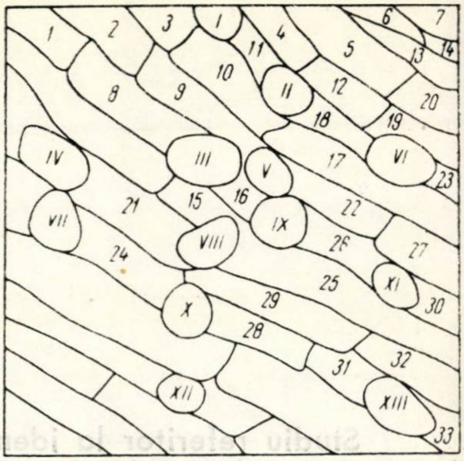


Fig. 2. — Fragment de pe epiderma tulpinii sterile de *E. litorale.*

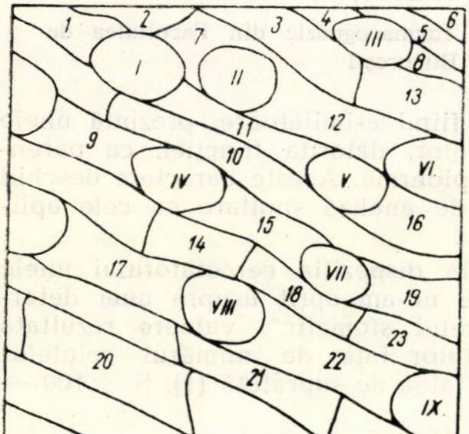


Fig. 3. — Fragment de pe epiderma tulpinii sterile de *E. palustre.*

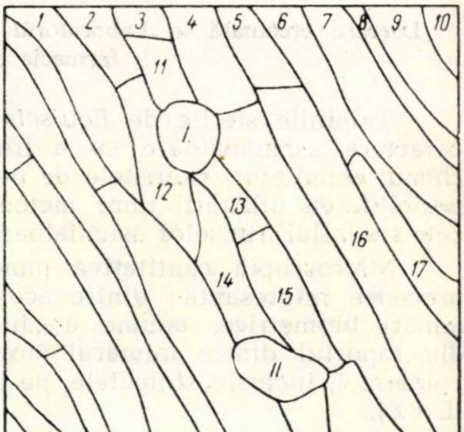


Fig. 4. — Fragment de pe epiderma tulpinii sterile de *E. sylvaticum.*

raclare cu un ac spatulat, țesuturile interioare, izolînd, în felul acesta, epiderma sub forma unei membrane subțiri, incolore, pe care am inclus-o într-un al doilea clarificant, în „lactofenolatul Aman", în care a fost — în continuare — examinată la microscop.

Am întrebuințat un microscop, un micrometru, cu ajutorul căruia am delimitat suprafața de 1 mm^2, proiectată pe o foaie de hîrtie milimetrică de 10 cm^2. După ce suprafața a fost fixată, am înlocuit micrometrul cu preparatul clarificat, reprezentînd toate celulele epidermice și stomatele cuprinse în zona precizată. Am numărat apoi toate celulele, excluzînd numai pe cele care nu erau complete, din partea stîngă și inferioară a suprafeței (fig. 1—5).

DISCUȚII

Din studiul biometric comparativ (vezi tabelele I, II, III, IV) dintre tulpinile sterile de *E. arvanse* și *E. litorale*, *E. Palustre*, *E. sylvaticum* și *E. maximum*, rezultă că diferențele dintre valorile „indicelui stomatic" sînt înalt semnificative în cazul tulpinilor de *E. arvense* și *E. litorale*, testul t_{48} fiind de 8,03 și semnificative pentru *E. arvense* și *E. palustre*, cît și pentru *E. arvense* și *E. sylvaticum*, testul t_{48} fiind respectiv de 4,88 și 4,04.

Testele de mai sus conduc la probabilitatea mai mică de 0,001 în primul caz și la o probabilitate cuprinsă între 0,001—0,01 în ultimele două cazuri.

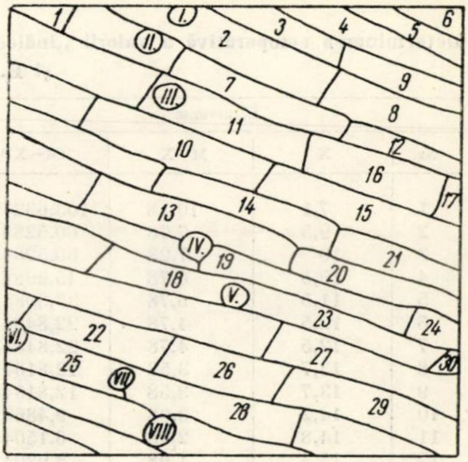


Fig. 5. — Fragment de pe epiderma tulpinii sterile de *E. maximum*.

Tabelul I

Determinarea comparativă a valorii „indicelui stomatic" a tulpinilor sterile de E. arvense și E. litorale

E arvense				E. litorale			
Nr.	X	M−X	(M−X)²	Nr.	X	M−X	(M−X)²
1	7,1	10,18	103,6324	1	24,3	4	16
2	9,5	7,78	60,5284	2	24,5	2,8	7,58
3	10	7,28	60,5284	3	25,6	2,7	7,29
4	10,5	6,78	45,9684	4	25,6	2,7	7,29
5	11,5	5,78	33,3084	5	25,7	2,6	6,76
6	12,5	4,78	22,8484	6	25,9	2,4	5,76
7	12,5	4,78	22,8484	7	26,3	2	4
8	13,7	3,58	12,8164	8	26,6	1,7	2,89
9	13,7	3,58	12,8164	9	26,8	1,5	2,25
10	14,2	3,08	9,4864	10	27	1,3	1,69
11	14,8	2,48	6,1504	11	27	1,3	1,69
12	15,3	1,98	3,9204	12	27,5	0,8	0,64
13	16,5	0,78	0,6084	13	27,6	0,7	0,49
14	17,1	0,18	0,0324	14	28,2	0,1	0,01
15	17,3	0,02	0,0004	15	28,3	0	0
16	18,2	0,92	0,8464	16	28,3	0	0
17	20,8	3,52	12,3904	17	28,8	0,5	0,25
18	20,8	3,52	12,3904	18	30	1,7	2,89
19	23	5,72	32,7184	19	30,5	2,2	4,84
20	24	6,72	45,1584	20	31,2	2,9	7,51
21	24,2	6,92	47,8864	21	31,5	3,2	10,24
22	24,3	7,02	49,5804	22	31,7	3,4	11,56
23	26	8,72	76,0384	23	31,8	3,5	12,25
24	26,6	9,32	86,8724	24	32,5	4,2	18,64
25	28	10,72	114,9184	25	33,5	5,2	27,04
M = 17,28			774,2940	M = 28,3			159,56
t_{48} = 8,03							
P < 0,001							

Tabelul II

Determinarea comparativă a valorii „indicelui stomatic" a tulpinilor sterile de E. arvense şi E. Palustre

E. arvense				E. palustre			
Nr.	X	M−X	$(M-X)^2$	Nr.	X	M−X	$(M-X)^2$
1	7,1	10,18	103,6324	1	14,2	13,24	175,2976
2	9,5	7,78	60,5284	2	16	11,44	130,8736
3	10	7,28	60,5284	3	16,6	10,84	117,5056
4	10,5	6,78	45,9684	4	18,5	8,94	79,9236
5	11,5	5,78	33,3084	5	20	7,44	55,3536
6	12,5	4,78	22,8484	6	20	7,44	55,3536
7	12,5	4,78	22,8484	7	20,6	6,84	46,7856
8	13,7	3,58	12,8164	8	21,8	5,64	31,8096
9	13,7	3,58	12,8164	9	22,5	4,94	24,4036
10	14,2	3,08	9,4864	10	25,7	1,74	3,0276
11	14,8	2,48	6,1504	11	27,4	0,04	0,0016
12	15,3	1,98	3,9204	12	28,5	1,06	1,1236
13	16,5	0,78	0,6084	13	29	1,56	2,4336
14	17,1	0,18	0,0324	14	30	2,56	6,5536
15	17,3	0,02	0,0004	15	30	2,56	6,5536
16	18,2	0,92	0,8464	16	30,6	3,16	9,9856
17	20,8	3,52	12,3904	17	32,3	4,86	23,6196
18	20,8	3,52	12,3904	18	32,5	5,06	25,6036
19	23	5,72	32,7184	19	32,5	5,06	25,6036
20	24	6,72	45,1584	20	33,3	5,86	34,3396
21	24,2	6,92	47,8864	21	35	7,56	57,1536
22	24,3	7,02	49,5804	22	35,2	7,76	60,2176
23	26	8,72	76,0384	23	35,2	7,76	60,2176
24	26,6	9,32	86,8724	24	38,2	10,76	115,7776
25	28	10,72	114,9184	25	40,6	13,16	173,1856

M = 17,28   774,2940   M = 28,3   1771,3032

$t_{48} = 4,88$

$P < 0,001-0,01$

Tabelul III

Determinarea comparativă a valorii „indicelui stomatic" a tulpinilor sterile de E. arvense şi E. sylvaticum

E. arvense				E. sylvaticum			
Nr.	X	M−X	$(M-X)^2$	Nr.	X	M−X	$(M-X)^2$
1	7,1	10,18	103,6324	1	5,2	6,22	38,6884
2	9,5	7,78	60,5284	2	5,5	5,92	35,0464
3	10	7,28	60,5284	3	6,8	4,62	21,3444
4	10,5	6,78	45,9684	4	7,1	4,32	18,6524
5	11,5	5,78	33,3084	5	7,4	4,02	16,1604
6	12,5	4,78	22,8484	6	8	3,42	11,6964
7	12,5	4,78	22,8484	7	8,3	3,12	9,7344
8	13,7	3,58	12,8164	8	8,7	2,72	7,3984
9	13,7	3,58	12,8164	9	9,5	1,92	3,6864
10	14,2	3,08	9,4864	10	9,5	1,92	3,6864
11	14,8	2,48	6,1504	11	10,5	0,92	0,8464
12	15,3	1,98	3,9204	12	10,5	0,92	0,8464
13	16,5	0,78	0,6084	13	10,5	0,92	0,8464
14	17,1	0,18	0,0324	14	10,5	0,92	0,8464
15	17,3	0,02	0,0004	15	11,1	0,32	0,1024

(urmare tabelul III)

E. arvense				E. sylvaticum			
Nr.	X	M−X	$(M-X)^2$	Nr.	X	M−X	$(M-X)^2$
16	18,2	0,92	0,8464	16	11,7	0,28	0,0784
17	20,8	3,52	12,3904	17	11,7	0,28	0,0784
18	20,8	3,52	12,3904	18	12,3	0,88	0,7744
19	23	5,72	32,7184	19	13	1,58	2,4964
20	24	6,72	45,1584	20	13,6	2,18	4,7524
21	24,2	6,92	47,8874	21	15	3,58	12,8164
22	24,3	7,02	49,5804	22	15,4	3,98	15,8404
23	26	8,72	76,0384	23	17,6	6,18	38,1924
24	26,6	9,32	86,8724	24	19	7,58	57,4564
25	28	10,72	114,9184	25	27,2	15,78	248,0084
M = 17,28			774,2940	M = 11,42			550,0760

$t_{48} = 4,04$

$P < 0,001-0,01$

Tabelul IV

Determinarea comparativă a valorii „indicelui stomatic" a tulpinilor sterile de E. arvense și E. maximum

E.arvense				E. maximum			
Nr.	X	M−X	$(M-X)^2$	Nr.	X	M−X	$(M-X)^2$
1	7,1	10,18	103,6324	1	3,7	16,2	262,44
2	9,5	7,78	60,5284	2	10,3	9,6	92,16
3	10	7,28	60,5284	3	10,7	9,2	84,64
4	10,5	6,78	45,9684	4	11,1	8,8	77,44
5	11,5	5,78	33,3084	5	12,1	7,8	60,84
6	12,5	4,78	22,8484	6	15,6	4,3	18,49
7	12,5	4,78	22,8484	7	16,1	3,8	14,44
8	13,7	3,58	12,8164	8	16,1	3,8	14,44
9	13,7	3,58	12,8164	9	17,8	2,1	4,41
10	14,2	3,08	9,4864	10	18,4	1,5	2,25
11	14,8	2,48	6,1504	11	18,9	1,1	1
12	15,3	1,98	3,9204	12	18,9	1,1	1
13	16,5	0,78	0,6084	13	19,2	0,7	0,49
14	17,1	0,18	0,6624	14	19,3	0,6	0,36
15	17,3	0,02	0,0004	15	20,5	0,6	0,36
16	18,2	0,92	0,8464	16	21	1,1	1,21
17	20,8	3,52	12,3904	17	23,5	3,6	12,96
18	20,8	3,52	12,3904	18	25	5,1	26,01
19	23	5,72	32,7184	19	26,4	6,5	42,25
20	24	6,72	45,1584	20	26,9	7	49
21	24,2	6,92	47,8864	21	27,7	7,8	60,84
22	24,3	7,02	49,5804	22	28,1	8,2	67,24
23	26	8,72	76,0384	23	30,4	10,5	110,25
24	26,6	9,32	86,8724	24	30,5	10,6	112,36
25	28	10,72	114,9184	25	30,5	10,6	112,36
M = 17,28			777,2940	M = 19,9			1239,24

$t_{48} = 1,43$

În ceea ce privește posibilitatea deosebirii tulpinilor sterile de *E. arvense* față de *E. maximum*, valorile indicelui stomatic fiind apropiate nu permit decelarea unei eventuale prezențe a speciei neoficinale în produsul *Herba Equiseti minoris*. Tulpinile sterile ale acestor două specii se pot diferenția însă printr-un examen microscopic obișnuit, datorită structurii lor anatomice deosebite.

CONCLUZII

Studiul de față a urmărit stabilirea caracterelor diferențiale dintre produsul *Herba Equiseti minoris* și tulpinile sterile ale altor specii indigene de *Equisetum* printr-o metodă biometrică.

Folosind pentru prima dată la tulpinile asimilatoare o metodă de microscopie cantitativă, anume „indicele stomatic", am precizat diferența între tulpinile sterile de *E. arvense* și cele de *E. litorale*, *E. palustre*, *E. sylvaticum* și *E. maximum*.

Valorile rezultate dau posibilitatea decelării unor impurități din *Herba Equiseti minoris*, formate din tulpinile sterile provenite de la specii neoficinale de *Equisetum*.

BIBLIOGRAFIE

1. WALLIS T. E. — Textbook of Pharmakognosy, ed. a III-a, Ed. G. Churchill, Londra, 1955, p. 111.
2. SOMMER LIA, ALBULESCU DOINA, FORSTNER S. — Studiu referitor la identificarea unor impurități din *Herba Equiseti minoris*. Nota I. Lucrările Conferinței naționale de farmacie, București, 1963.

Articol intrat în redacție la 28.XI.1964.

Indicele de clasificare : 615.32 Herba Equiseti Minoris : 578.087.1.

RÉSUMÉ

Lia Sommer, Doina Albulesco, S. Forstner — ETUDE CONCERNANT L'IDENTIFICATION DE CERTAINES IMPURETÉS CONTENUES DANS *L'HERBA EQUISETI MINORIS*, NOTE II. „L'INDICE STOMATIQUE", MÉTHODE BIOMÉTRIQUE D'IDENTIFICATION DE CERTAINES IMPURETÉS

Afin d'identifier des impuretés contenues dans le produit *„Herba equiseti minoris"*, les A. ont utilisé, pour la première fois, l'„indice somatique" en tant que moyen de différenciation de quelques espèces d'*Equisetum* qui peuvent rendre impur le produit officinal.

On a étudié les souches stériles d'*E. maximum* L., *d'E. sylvaticum L.*, d'*E. pratenese Ehrh.* et d'*E. litorale*, comparativement à celles d'*E. arvenese L.*

Les valeurs obtenues ont mené à la conclusion que l'indice somatique pourrait représenter un moyen efficient pour la détermination de la pureté du produit *„Herba equiseti minoris"*, dans les conditions dans lesquelles on recherche des impuretés provenant d'autres espèces non officinales d'*Equisetum*.

ZUSAMMENFASSUNG

Lia Sommer, Doina Albulescu, S. Forstner — ZUR DARSTELLUNG GEWISSER VERUNREINIGUNGEN IN *HERBA EQUISETI MINORIS*. II. MITTEILUNG: DIE „STOMAKENNZIFFER“, EIN BIOMETRISCHES VERFAHREN ZUR DARSTELLUNG GEWISSER VERUNREINIGUNGEN

Verff. verwendeten erstmalig zur Darstellung gewisser Verunreinigungen in der Droge *Herba equiseti minoris* die „Stomakennziffer“ als Unterscheidungsmittel für einige *Equisetum*-Gattungen die die offizinelle Droge verunreinigen können. Untersucht wurden die sterilen Stengel von *E. maximum L., E. sylvaticum L., E. pratense Ehrh.* und *E. litorale* im Vergleich mit denen von *E. arvense L.*

Die erhaltenen Werte führten zum Schluß, daß die „Stomakennziffer“ ein wirksames Mittel zur Bestimmung der Reinheit der Droge *Herba equiseti minoris* darstellen kann, wenn nach Verunreinigungen gesucht wird, die von anderen, nichtoffizinellen *Equisetum*-Gattungen stammen.

SUMMARY

Lia Sommer, Doina Albulescu, S. Forstner — STUDY ON THE IDENTIFICATION OF IMPURITIES IN *HERBA EQUISETI MINORIS*. NOTE II. „THE STOMATIC INDEX“, A BIOMETRICAL METHOD FOR IDENTIFICATION OF IMPURITIES

In view of the identification of impurities of the product *Herba equiseti minoris* the authors have employed for the first time „The Stomatic Index“ for the differentiation of several species of *Equisetum* that may impurify the officinal product.

The sterile stalks of the following species have been investigated: *E. maximum, E. sylvanum, L, E. Pratensae Ehrh,* and *E. Litorale,* as compared with *E. arvensae L.*

The resulting values led to the conclusion that „the stomatic index“ may be considered an efficient method for determining the purity of the product *Herba equiseti minoris,* in those instances when the detection of impurities is necessary, impurities derived from other species of *Equisetum unofficinalis.*

РЕЗЮМЕ

Лиа Зомер, Дойна Албулеску, С. Форстнер — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ ИДЕНТИФИКАЦИИ НЕКОТОРЫХ ПРИМЕСЕЙ В HERBA EQUISETI MINORIS. СООБЩЕНИЕ II. ,,СТОМАТИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ'' — БИОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД ИДЕНТИФИКАЦИИ НЕКОТОРЫХ ПРИМЕСЕЙ

Для определения некоторых примесей в препарате Herba Equiseti minoris, авторы впервые примененили ,,стоматический показатель'' в качестве средства для дифференчиации некоторых видов Equisetum, которые могут представлять собой примесь к официальному препарату.

Исследовались стерильные штаммы E. maximum L., E. Silvaticum L., E. pratensis Ehrh., и E. litorale по сравнению со штаммами E. arvensae L.

Полученные значения послужили для авторов основанием придти к выводу, что ,,стоматический показатель'' может быть использован как действенное средство для определения чистоты препарата Herba Equiseti minoris, в условиях, когда необходимо усановить наличие примесей, происходящих из других, неофициальных видов Equisetum.

RECENZII

AN INTRODUCTION TO PHARMACEUTICAL FORMULATION. INTRODUCERE ÎN FORMULAREA MEDICAMENTELOR.

A. G. Fishburn

Pergamon Press, Londra, 1965, 192 p.

Lucrarea se adresează în primul rînd studenţilor în farmacie şi se referă la diferitele moduri de formulare a medicamentelor. Este subliniată importanţa materiilor prime la prepararea medicamentelor, arătîndu-se cerinţele pe care trebuie să le îndeplinească substanţele şi excipienţii pentru a rezulta produse de cea mai bună calitate. Sînt prezentate mai întîi materialele care se adaugă substanţelor active pentru a se ajunge la forma farmaceutică dorită (vehicule, solvenţi, excipienţi, stabilizatori, etc.).

Comentariile şi exemplele sînt făcute dependent de Farmacopeea britanică, de Codexul farmaceutic britanic, de Farmacopeea Statelor Unite ale Americii, de Formularul naţional. La unele capitole sînt indicate referinţe bibliografice privind articole de specialitate recente din literatura de limbă engleză.

Primul capitol cuprinde indicaţii generale asupra principiilor care stau la baza tehnicii farmaceutice. Capitolul II tratează despre diluanţi excipienţi şi vehicule lichide iar capitolul al treilea dezvoltă agenţii de suspensie împreună cu grăsimi şi ceruri. Al IV-lea capitol este rezervat agenţilor activi de suprafaţă care sînt împărţiţi în patru grupe: anionici, cationici, neionici şi amfolitici. Capitolul al V-lea prezintă coloranţii, corectorii de gust şi substanţele folosite pentru asigurarea conservării preparatelor farmaceutice. Capitolul VI se ocupă de formele medicamentoase solide. După unele consideraţii de ordin general se trece la descriere, această grupă de medicamente fiind împărţită în două categorii: preparate multidoze pentru uz intern şi extern, şi preparate sub formă de doze unitare pentru uz intern, parenteral şi pentru a fi introduse în cavităţi.

Al VII-lea capitol expune cunoştinţe privitoare la preparatele lichide orale parenterale şi de uz extern iar capitolul VIII cuprinde unguentele, cremele şi pastele. Capitolul IX prezintă controlul medicamentelor oprindu-se pe scurt asupra metodelor de control farmaceutic, asupra metodelor chimice şi asupra metodelor farmacologice. Tot în acest capitol sînt expuse consideraţii privind controlul formelor farmaceutice în funcţie de calea de administrare subliniindu-se cerinţele obligatorii pentru preparatele parenterale, orale, implante, aplicaţii topice. Al. X-lea capitol se opreşte asupra stabilităţii medicamentelor iar cel de al XI-lea se referă la recipiente şi materiale de ambalaj. În ultimul capitol, al XII-lea se prezintă pe scurt problemele legate, de producţia de medicamente, echipamentul şi operaţiile industriale şi la nivelul farmaciilor.

Materialul prezintă un mare interes deoarece este o sinteză clară a problemelor actuale ale preparării medicamentelor şi constituie un îndreptar preţios pentru medici, farmacişti şi studenţi.

M. Negulescu

FARMACIA
vol. XIV, nr. 3, anul 1966

O metodă simplă de obținere a γ-globulinelor umane

S. POP, N. ARITON, ST. LADANY, MARIA PÎRVU

Lucrare efectuată la Institutul medico-farmaceutic, Cluj

Globulinele formează cel mai eterogen grup din categoria proteinelor plasmatice. Astăzi se cunosc peste 18 fracțiuni (3).

Partea principală a sistemului globulinic este reprezentată prin γ-globuline. Serul uman al adultului conține aproximativ 12—15 mg γ-globuline pe ml de ser (3).

Din punct de vedere fiziologic, γ-globulinele au un rol deosebit de important în procesele imunobiologice, de apărare a organismului. După C. T. Nicolau (4), ele sînt considerate substratul material proteic al anticorpilor. V. P. Kondi și E. R. Popescu (5) arată că anticorpii nu sînt altceva decît globuline particulare, care iau naștere sub influența antigenului introdus în organism. Karelitz (citat de 1) a stabilit, pentru prima dată, că anticorpii pojarului se găsesc în fracțiunea globulinică.

Cunoscînd valoarea fiziologică a γ-globulinelor în reacțiile de apărare a organismului, de protecție în bolile infectocontagioase de natură microbiană și virusală, au fost elaborate numeroase procedee de obținere din plasmă și din ser sanguin a unor preparate injectabile, care să conțină γ-globuline în concentrații utile de 10—16%.

Pentru obținerea de γ-globuline cu valoare terapeutică, astăzi se cunosc trei grupe de metode: prin precipitare, ultracentrifugare și electroforeză. Semnalăm, totodată, experiența acumulată de I. Baciu în purificarea cromatografică a γ-globulinelor pe coloană cu DEAE-celuloză.

Dintre metodele cele mai răspîndite datorită accesibilității lor pentru obținerea γ-globulinelor fac parte metodele prin precipitare. Izolarea și purificarea γ-globulinelor prin precipitare se pot realiza pe trei căi: prin precipitare salină, prin fracționare cu alcool și prin precipitare prin intermediul unor substanțe.

Precipitarea salină a proteinelor se face obișnuit cu sulfat de amoniu. După C. T. Nicolau (4), această metodă este considerată utilă

şi destul de exactă, dar serveşte mai mult pentru determinări de laborator.

Pentru fracţionarea proteinelor plasmatice cu alcool la rece (—3° la —5°), se utilizează mai multe metode elaborate de Cohn. Metoda 6 a lui Cohn stă la baza celor mai răspîndite procedee de fracţionare industrială a plasmei sanguine. Această metodă are, însă, dezavantajul că nu duce la fracţiuni proteice pure. Modificările aduse de Oncley şi colab. au dus la perfecţionarea acestei metode, căreia i-au dat numele de metoda 6—9.

Pentru reuşita acestei metode, se impune respectarea riguroasă a cinci parametri pe faze : 1) concentraţia proteică ; 2) concentraţia alcoolului ; forţa ionică ; 4) pH-ului mediului şi 5) temperatura mediului. În plus, este nevoie de o aparatură specială, complicată, de operaţii de lungă durată, la temperatură scăzută (—5°) şi o mare cantitate de alcool etilic. Toate acestea fac ca metoda 6—9 să fie laborioasă şi foarte costisitoare (4).

I. Horejsi şi R. Smetana (1, 2), urmărind precipitarea proteinelor serice cu ajutorul diferitelor substanţe, arată că pentru izolarea γ-globulinelor din ser sau plasmă sanguină se poate folosi rivanolul. Rivanolul precipită toate albuminele şi aproape toate α- şi β-globulinele. Filtratul obţinut conţine γ-globuline în proporţie de 97—98%, restul fiind cantităţi mici de β-globuline şi uneori de α-globuline. Această metodă are, însă, dezavantajul că în final se obţine o soluţie foarte diluată de γ-globuline. Pentru a se putea utiliza în scop terapeutic, s-a preconizat concentrarea şi uscarea γ-globulinelor prin liofilizare.

Cunoscînd avantajele şi dezavantajele procedeelor de separare a γ-globulinelor prin precipitare, în această lucrare ne-am propus să elaborăm o metodă simplă de obţinere a γ-globulinelor din ser sanguin uman pentru uz terapeutic, pe baza celor două metode amintite. Metoda noastră se bazează pe îmbinarea părţilor celor mai importante din tehnica folosită la precipitarea proteinelor serice cu rivanol şi alcool, stabilind, totodată, mediile şi proporţiile cele mai convenabile.

MATERIAL ŞI METODĂ DE LUCRU

Se amestecă o parte ser sanguin cu trei părţi rivanol 0,4%. Amestecul se agită timp de 15 minute la agitator electric. Rivanolul precipită albuminele şi cea mai mare parte din α- şi β-globuline. Supernatantul în care se află γ-globulinele se decantează peste cărbune activat. După omogenizare, suspensia se filtrează prin pîlnie Büchner. După filtrare se obţine o soluţie clară, diluată, de γ-globuline. Pentru purificarea şi concentrarea γ-globulinelor, această soluţie, după ajustarea pH la 7—7,2 se tratează la rece (—5°) cu alcool etilic 96°, care se adaugă picătură cu picătură, agitînd continuu mediul, pînă se obţine o concentraţie de 25° alcool. Soluţia lăptoasă obţinută se ţine timp de 30 de minute la —5°, apoi se centrifughează la rece, timp de 15 minute la 3 600—3 800 turaţii pe minut.

Supernatantul se îndepărtează, iar precipitatul alb obţinut reprezintă γ-globulinele izolate. Precipitatul de γ-globuline se ţine, în continuare, la temperatura camerei, pînă se obţine o soluţie de culoare gălbuie. Dacă concentraţia proteică şi gradul de puritate corespunde,

soluţia de γ-globuline se ajustează la pH=7, se izotonizează cu ClNa şi se stabilizează cu glicocol. Pentru sterilizare, soluţia de γ-globuline se filtrează prin filtru Seitz cu membrană de azbest. Se fac apoi analize microbiologice pentru sterilitate şi analize farmacodinamice pentru toleranţă şi pirogene. Dacă şi aceste analize corespund, soluţia se înfiolează steril în fiole de cîte 2 ml. În final soluţia de γ-globuline conţine :

proteine 16% ;		glicocol	0,3 M ;
γ-globuline 100% ;		ClNa	0,9%.

Pentru a ne da seama de valoarea preparatului nostru, am întreprins cercetări comparative cu patru preparate de γ-globuline aflate în circulaţie la noi în ţară : Austriac, Cehoslovac, Biofarm şi Centrul de hematologie, Bucureşti.

Componenţa proteică şi concentraţia în γ-globuline a preparatelor, comparativ cu serul sanguin luat ca martor, am urmărit-o prin electroforeză în gel de agar pe sticlă. Redăm în fig. 1 foreogramele obţinute.

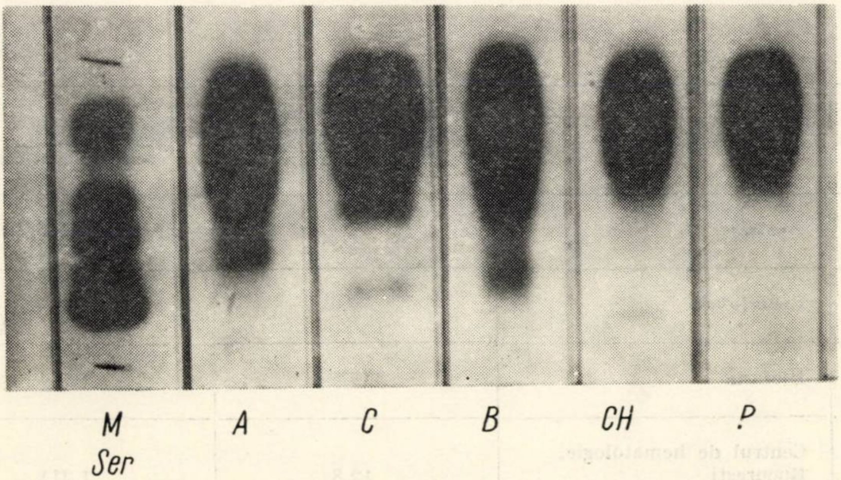


Fig. 1. — *M* — ser sanguin ; *A* — austriac ; *C* — cehoslovac ; *B* — biofarm ; *CH* — centrul de hematologie Bucureşti ; *P* — preparatul nostru.

În tabelul I sînt prezentate concentraţiile preparatelor analizate, în γ-globuline şi alte fracţiuni proteice.

Concentraţia proteică am determinat-o refractometric cu refractometrul Abbé şi azotul l-am dozat prin metoda Parnas-Wagner. Rezultatele obţinute sînt trecute în tabelul II.

Urmărind benzile electroforetice şi datele trecute în tabelul I şi II, rezultă că preparatul nostru se aseamănă cu preparatele de γ-globuline cu care l-am comparat din punctul de vedere al concentraţiei proteice, dar este superior acestora ca puritate.

CONCLUZII

Metoda noastră de obţinere a γ-globulinelor umane se bazează pe precipitarea proteinelor serice cu rivanol şi pe ultima fază a metodei

Tabelul I

Nr. crt.	Preparatul folosit	γ-globuline în valori procentuale	α_2-globuline în valori procentuale	Albumine în valori procentuale
1	Austriac	93,81	6,19	Urme nedozabile
2	Cehoslovac	98,87	—	1,13
3	Biofarm	95,42	4,58	Urme nedozabile
4	Centrul de hematologie, București	98,55	—	1,45
5	Preparatul nostru	100	—	—

Tabelul II

Nr. crt.	Preparatul folosit	Concentrația proteinelor în grame la 100 ml soluție γ-globuline, după refractometrul Abbé	Grame de azot total la 100 ml soluție γ-globuline, după metoda Parnas-Wagner
1	Austriac	17	1,463
2	Cehoslovac	16,6	1,349
3	Biofarm	17,5	1,731
4	Centrul de hematologie, București	12,8	1,211
5	Preparatul nostru	17,5	1,907

6—9 de fracționare a proteinelor cu alcool. Metoda elaborată de noi o considerăm simplă, deoarece precipitarea proteinelor serice se reduce numai la două faze. Ca urmare, obținerea γ-globulinelor se face într-un timp scurt și cu randament bun. Din 600 ml ser se pot obține 40 ml γ-globuline. Metoda noastră mai are avantajul că serul sanguin folosit se obține gratuit. El provine din probele de analiză luate de la donatorii de sînge, iar alcoolul și rivanolul se pot recupera în cea mai mare parte. Toate acestea arată și un aspect economic avantajos al metodei noastre.

Gammaglobulinele obținute de noi prezintă un grad de puritate de 100% și o concentrație proteică de 16% ± 1,5. Calitatea γ-globulinelor

obţinute de noi este superioară faţă de cea obţinută prin celelalte metode, deoarece se obţin dintr-un număr foarte mare de probe de sînge, adică de la foarte mulţi indivizi.

Ca preparate galenice, γ-globulinele obţinute de noi se pot condiţiona sub două forme : sub formă de soluţie şi sub formă uscată prin liofilizare.

BIBLIOGRAFIE

1. FILATOV şi colab. — Lecebnîie preparatî krovi, Medghiz, Moscova, 1959, p. 105.
2. HOREJSI I., SMETANA R. — Izolarea γ-globulinelor din ser sanguin cu ajutorul rivanolului, *Acta scand.*, 1956, vol. CLV, fasc. I.
3. MOGOŞ GH. — Proteinele, fiziologie, fiziopatologie, clinică, Ed. medicală, Bucureşti, 1964, p. 354.
4. NICOLAU C. T. — Hematologie, Ed. medicală, Bucureşti, 1959, p. 178.
5. KONDI V. P., POPESCU E. R. — Transfuzia de sînge, Ed. medicală, Bucureşti, 1956, p. 260.

Indicele de clasificare : 615.375—012

RÉSUMÉ

S. Pop, N. Ariton, St. Ladany, Maria Pîrvu — UNE MÉTHODE SIMPLE POUR OBTENIR LES GAMMA-GLOBULINES HUMAINES

On montre dans ce travail qu'à l'aide d'une méthode simple de précipitation avec du rivanol et de l'alcool, on a réussi à obtenir des gamma-globulines du sérum humain 100% pures et ayant une concentration protéique de 16% ± 1,5.

Pour mieux apprécier la concentration protéique globale ainsi que la teneur en gamma-globulines et autres fractions protéiques, les A. ont comparé leur produit avec quatre produits de gamma-globulines de provenance différente, produits couramment employés dans notre pays (autrichien, tchécoslovaque, „Biofarm", ainsi que le produit du Centre d'Hématologie de Bucarest). Les résultats obtenus par électrophorès en gel d'agar sur verre, après utilisation du refractomètre d'Abbé et de la méthode de Parnas-Wagner, montrent que le nouveau produit ne diffère nullement des produits de gamma-globulines susmentionnés, mais leur est supérieur par sa pureté et sa complexité d'anticorps. De plus, il présente l'avantage de pouvoir être préparé aussi bien sous forme soluble que desséché par lyophilisation.

ZUSAMMENFASSUNG

S. Pop, N. Ariton, St. Ladany, Maria Pîrvu — EIN EINFACHES VERFAHREN ZUR ERZIELUNG VON HUMANEN GAMMAGLOBULINEN

In diesem Aufsatz wird aufgezeigt, wie es durch ein einfaches Ausfällungsverfahren mit Rivanol und Alkohol gelungen ist, aus menschlichem Blutserum Gammaglobuline mit einem 100%igen Reinheitsgrad und einer Eiweißkonzentration von 16% ± 1,5 zu erhalten.

Zur Beurteilung des Gesamteiweiß-, des Gammaglobulingehalts und des Gehalts an anderen Eiweißfraktionen verglichen Verff. ihr Präparat mit vier in Rumänien erhältlichen Gammaglobulinpräparaten verschiedener Herkunft (aus Österreich, Tschechoslowakei, Biofarm und Hämatologisches Zentrum Bukarest). Die durch Elektrophorese in Agargel auf Glas, nach Verwendung des

Abbéschen Refraktometers und des Parnas-Wagnerverfahrens erzielten Ergebnisse zeigen, daß das von Verff. hergestellte Präparat sich in keiner Hinsicht von den Gammaglobulinpräparaten unterscheidet, mit denen es verglichen wurde, diesen jedoch an Reinheit und Antikörperkomplexität überlegen ist. Dieses bietet überdies den Vorteil, daß es ausser in gelöstem auch im festen Zustand durch Lyophilisierung hergestellt werden kann.

SUMMARY

S. Pop, N. Ariton, St. Ladany, Maria Pîrvu — A SIMPLE METHOD FOR THE OBTENTION OF HUMAN GAMMA-GLOBULIN

In the present work it is shown that by a simple method of precipitation with rivanol and alcool gamma- globulin from human serum could be obtaines, with 100% purity and proteic concentration of 16 ± 1,5.

For the estimation of global proteic concentration of the gamma-globulin content and of other proteic fractions out preparation was compared with four various preparations also found in our country (Austrian, Czechoslocakian, Hungarian and a similar product from the Haematological Center in Bucharest). The results obtained by agar-gel electrophoresis on glass plates after using the Abbé refractometer and the Parnas-Wagner method for the assay of proteins show that our preparation is not different from other gamma-globulin preparations to which it was compared anf thet it is superior with regard to purity and antibody complexity. It also has the advantage that besides the solute preparation it may also be presentes under the dry form (by liophylisation).

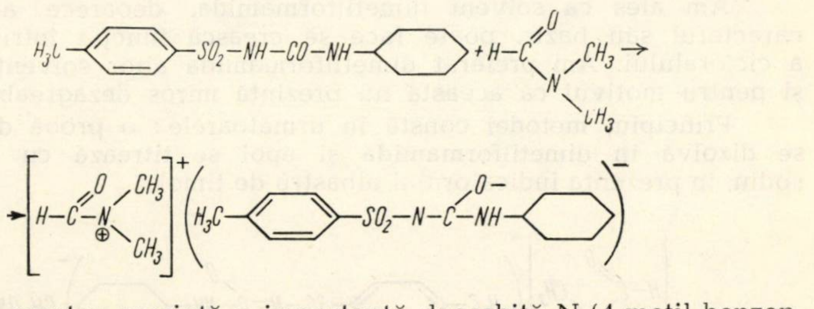
FARMACIA
vol. XIV, nr. 3, anul 1966

Contribuţii la studiul analitic al sulfamidelor. Dozarea în mediu neapos a n-(4-metil-benzen-sulfonil)-N′-ciclohexilureea (cicloral, K 386, Diaboral)

N. TEODORESCU, RODICA CÎRCOANĂ, VERONICA VAZOIU

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie analitică şi controlul medicamentelor, Facultatea de farmacie, I.M.F., Bucureşti

În arsenalul terapeutic au apărut, în ultimul timp, noi medicamente, cu acţiune hipoglicemiantă, sulfamide din clasa sulfonilureei.



Dintre acestea prezintă o importanţă deosebită N-(4-metil-benzen-sulfonil)-N′-ciclohexilureea.

Această sulfamidă prezintă avantajul că nu este incompatibilă cu unele medicamente ce se pot administra concomitent pentru boli care se asociază, în genere, cu diabetul zaharat : insuficienţă hepatică, hipertiroidism, ulcer gastroduodenal, hipotensiune, furnuculoză.

Un alt avantaj pe care îl prezintă cicloralul, comparativ cu alte medicamente hipoglicemiante, este că se poate administra pe cale orală, deoarece prezintă o mare solubilitate ; resorbţia sa se realizează repede în organism, iar acţiunea sa se manifestă un timp îndelungat. Pe de altă parte, cercetările au arătat că cicloralul este mai activ şi are o toxicitate mai scăzută în comparaţie cu alte sulfamide hipoglicemiante.

După întreruperea tratamentului, revenirea glicemiei la valoarea iniţială se face mai încet în urma administrării cicloralului decît a celorlalte sulfamide antidiabetice.

Substanța ca atare este o pulbere albă, greu solubilă în apă, ușor solubilă în solvenți organici.

Pentru determinarea sa cantitativă, se folosesc, fie metode generale ale sulfamidelor (1—63), fie metode speciale.

I. Popa și Angela Voicu (64) instituie o metodă chelatometrică pentru dozarea cicloralului, care constă în precipitarea acestei sulfamide cu acetat de mercur adăugat în exces, complexarea excesului de ioni Hg^{2+} cu complexon III, luat și în exces, după care se determină excesul de complexon III cu o soluție titrată de sulfat de magneziu.

Norma internă a fabricii „Tableta" și a I.C.S.M.C.F. (65) prevede dozarea acestei substanțe după următorul principiu: sulfamida se extrage din tabletă cu acetonă, după care se execută titrarea cu hidroxid de sodiu, în prezența indicatorului roșu de crezol.

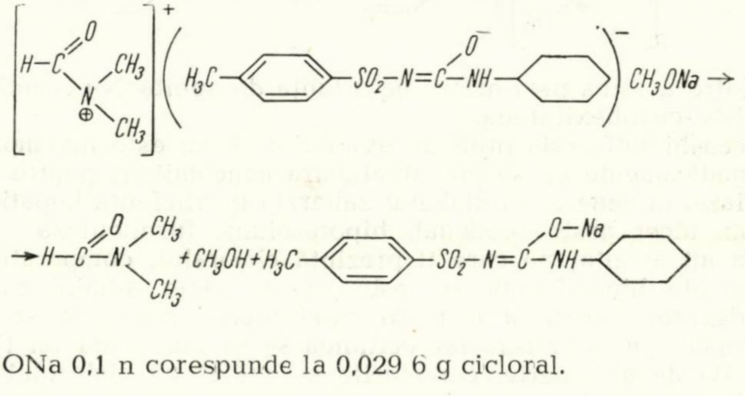
Această metodă prezintă dezavantaje, din cauza numeroaselor operații ce trebuie efectuate (extracție, filtrare etc.), în cursul cărora se pierde o parte din substanță.

Cercetările noastre au urmărit stabilirea unei metode expeditive pentru determinarea cantitativă a cicloralului, atît ca atare, cît și sub formă de comprimate.

Față de numeroasele avantaje pe care le prezintă protometria în mediu anhidru în ceea ce privește dozarea unor medicamente, am pus la punct tehnica pentru determinarea cantitativă a cicloralului în mediu neapos.

Am ales ca solvent dimetilformamida, deoarece aceasta, prin caracterul său bazic, poate face să crească funcția intrinsecă acidă a cicloralului. Am preferat dimetilformamida altor solvenți protofilici și pentru motivul că aceasta nu prezintă miros dezagreabil.

Principiul metodei constă în următoarele: o probă de substanță se dizolvă în dimetilformamidă și apoi se titrează cu metoxid de sodiu, în prezența indicatorului albastru de timol.



1 ml CH_3ONa 0,1 n corespunde la 0,029 6 g cicloral.

Reactivi necesari:

— Soluție 0,1 n de CH_3ONa.
— Soluție metanolică 0,5% de albastru de timol.

TEHNICA

Se cîntărește, la balanța analitică, o probă de aproximativ 0,50 g cicloral, se aduce în vasul de titrare și se dizolvă în aproximativ 25 ml dimetilformamidă; se adaugă 3—4 picături albastru de timol și se titrează cu metoxid de sodiu de la galben la albastru.

În tabelul I sînt înscrise rezultatele unei părți din determinările efectuate.

Tabelul I

Nr. crt.	Cantitatea luată în lucru în (mg)	Cantitatea găsită		Eroare absolută față de medie	Calcul statistic
		În g	%		
1	0,501 2	0,500 8	99,72	−0,30	M. = 100,02
2	0,513 0	0,512 8	99,96	−0,06	
3	0,506 4	0,506 8	100,07	+0,05	
4	0,499 2	0,499 0	99,95	−0,07	$S_M = \pm 0,0554$
5	0,496 0	0,497 7	100,34	+0,32	$S = \pm 0,1751$
6	0,510 8	0,511 2	100,07	+0,05	
7	0,520 2	0,521 4	110,23	+0,21	$\alpha = 0,95$
8	0,506 0	0,506 2	100,03	+0,01	$\alpha_t = 2,26$
9	0,498 2	0,497 6	99,87	−0,15	
10	0,501 6	0,501 4	99,96	−0,06	$A = 100,02 \pm 0,1262$

Metoda se poate aplica și la dozarea cicloralului din tablete, determinarea nefiind influențată de ingrediente. Metoda a fost verificată din acest punct de vedere pe amestecuri de substanță pură și ingrediente, după formula de preparare a tabletelor, indicată de fabrica producătoare.

CONCLUZII

1. Am stabilit o metodă volumetrică pentru dozarea în mediu anhidru a cicloralului, atît ca atare, cît și din tablete, fără a fi necesară o prealabilă separare. Am folosit ca dizolvant protofilic dimetil-

formamida şi am executat titrarea cu soluţie de metoxid de sodiu în prezenţa indicatorului albastru de timol.

2. Metoda foloseşte aparatura simplă de laborator, ceea ce o face accesibilă oricărui laborator pentru controlul medicamentelor.

3. Metoda este expeditivă şi exactă, erorile fiind cuprinse în limitele celor admise pentru protometria în mediu anhidru.

BIBLIOGRAFIE

1. MIKO G. — *Pharm. Zentralh.* 1939, vol. 30, nr. 13, p. 198.
2. SCHULEK E., ROSZA P. — *Z. anal. chem.*, 1924, vol. 122, p. 86.
3. WOJAHN H. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1938, vol. 57, p. 239.
4. MACAROVICI C. — *Rev. Chimie*, 1959, vol. 104.
5. FRITZ J., KEEN J. — *Anal. Chem.*, 1952, vol. 24, p. 308.
6. FRITZ J., PIFER C. W. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1953, vol. 42, p. 509.
7. FABER J. S. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1954, nr. 6, p. 187.
8. TOJIKA YOSHIO, AIHAWA NAKATO — *J. Pharm. Soc. Japan*, 1954, vol. 74, p. 1 125.
9. VACEK J., KRACMAR J. — *Čsl. Farm.*, 1956, nr. 5, p. 80.
10. KRACMAROVA J., KRACMAR J. — *Čsl. Farm.*, 1958, nr. 7, p. 506.
11. DSJUBA N. P., SATAMOVSKAIA Z. I. — ISMAILOV N. A. — *Apt. Delo*, 1959, vol. 8, nr. 2, p. 73.
12. KRACMAR J., VACEK J. — *Čsl. Farm.*, 1960, vol. 9, nr. 10, p. 497.
13. * * * — *Ann. pharm. franç.*, 1961, vol. 19, nr. 12, p. 792.
14. VASILIEV R., MANGU M., SISMAN ELENA — *Farmacia (Buc.)*, 1961, nr. 11, p. 681.
15. SIMIONOVICI R., CONU I. — *Rev. Chimie*, 1959, nr. 10, p. 107.
16. SHU-LIANG CHANG — *Acta Pharm. sin.*, 1959, nr. 7, p. 295.
17. VASILIEV R., JECU M., SCÎNTEIE V. — *Farmacia (Buc.)*, 1961, nr. 5, p. 303.
18. PERELMAN I. M., KOSLOVA V. — *Apt. Delo*, 1947, nr. 1, p. 22.
19. LEE KUM TATT — *Analyst*, 1957, vol. 82, p. 185.
20. BÉGUIN M. — *Pharm. Acta helv.*, 1957, vol. 32, nr. 13.
21. MARQUES LEAL A., SILIPE A. — *J. Pharm. Lison*, 1949, nr. 8, p. 85 ; *Chem. Abstr.*, 1951, vol. 45, p. 4 885 E.
22. STAIMER C., LAPIERE CH. — *Anal. Chim. Acta*, 1947, nr. 1, p. 176.
23. BLAZEK J., STEJSKAL Z. — *Čsl. Farm.*, 1956, nr. 5, p. 27.
24. PARIKH P. N., NUKHRIJI S. P. — *Ind. J. pharm.*, 1958, vol. 20, p. 179 ; *Ind. J. pharm.*, 1959, vol. 21, p. 110.
25. SPINCKOVA V., CERNY J. — *Čsl. Farm.*, 1958, nr. 7, p. 591.
26. SZTARK. W. — *Diss. pharm.*, 1962, vol. 14, nr. 1, p. 41.
27. DE REEDER P. L. — *Ann. Chim. Acta*, 1954, nr. 10, p. 431.
28. MACAROVICI C., CEAUŞESCU D. — *Anal. Acad. R.P.R., Seria Matematică-Fizică-Chimie*, 1950, vol. 21, nr. 1.
29. LAPIÈRE CH., LENAER G. — *J. Pharm. belg.*, 1949, nr. 4, p. 19 ; *Chem. Abstr.*, 1949, vol. 43, p. 5 538.
30. DAY A. R., TAGAART W. D. — *Ind. And Engin, Chem.*, 1928, nr. 20, p. 545.
31. WOJAHN H. — *Arch. Pharm. Berlin Dtsch. Cses.*, 1943, vol. 281/53, 124—193.
32. SCHULEK E., BOLDIZSAR J. — *Z. anal. chem.*, 1937, vol. 108, p. 396.

33. KÜHNAN W. — *Klin. Wschr.*, 1938, nr. 17, p. 116.
34. AGREN A. — *Svensk. Farm. Tidskr.*, 1951, vol. 55, p. 229.
35. AOKI M., YWAYAMA Y. — *Japan. J. Pharm. Chem.*, 1948, vol. 20, p. 258 ; *Chem Abstr.*, 1951, vol. 5, p. 3 558.
36. CONWAY H. S. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1945, vol. 34, p. 236.
37. KUCHIRO KAKEMI — *J. Pharm. Soc. Japan*, 1956, vol. 76, p. 1 331.
38. TAO DUENN — *Acta pharm. sin.*, 1957, nr. 5, p. 97.
39. VASILIEV R., COSMIN A., BURNEA IL., MANGU M. — Lucrările Conferinței, Naționale de farmacie, 1958, *Farmacia (Buc.)*, 1961, nr. 1, p. 43.
40. VASILIEV R., JECU M., SCÎNTEIE V. — *Farmacia (Buc.)*, 1961, nr. 5, p. 303
41. BLAGOJEVIC Z., BRADIC P. — *Arch. Pharm.*, 1960, nr. 4, p. 193.
42. HENNAUT CL. — *Chim. anal.*, 1962, vol. 44, nr. 1, p. 7.
43. BRATTON A. C., MARSHALL E. K. — *J. Biol. Chem.*, 1939, vol. 128, p. 537.
44. WERNER A. — *Lancet*, 1939, nr. 18, p. 20.
45. JAMES G. — *Biochem. J.*, 1940, vol. 34, p. 636.
46. BAGGESGAARD RASMUSSEV H., BERGER J., ESPESCU G. — *Dansk. Tidskr. Farm.*, 1957, vol. 31, p. 53.
47. DUX J. P., ROSENBLUM C. — *Anal. Chem.*, 1949, vol. 21, p. 1 524.
48. SZALKOVSCHI C. R., MADER W. I. — *J. Ass. Offic. Agr. Chem.*, 1954, vol. 37, p. 544.
49. MORRIS C.J.O. — *Biochem. J.*, 1941, vol. 35, p. 952.
50. SCHMIDT E. G. — *J. Biol. Chem.*, 1937—1938, vol. 122, p. 757.
51. SHEPHERD R. G. — *Anal. Chem.*, 1948, vol. 20, p. 1 150.
52. DOLENSKY M. — *J. Ass. Off. Agr. Chem.*, 1951, vol. 34, p. 748.
53. MESMUD P., CROKETT R. — *Chim. Anal.*, 1960, vol. 42, nr. 7, p. 346.
54. THOMAS J., LA GRANGE J. — *J. Pharm. belg.*, 1951, nr. 6, p. 355.
55. HALSE M. WOLD K. — *Medd. Nowsk. Farm. Selskap.*, 1951, nr. 13, p. 103 ; *Chem. Abstr.*, 1952, vol. 46, p. 686.
56. DE WIJS J. C. — *Anal. Chim. Acta*, 1951, nr. 5, p. 513.
57. LENNOX D. H. — *Anal. Chem.*, 1957, vol. 29, p. 1 433.
58. KORȘUNOV I. A., KIRILOVA A. S., SENIKOVA M. K., SAZANOVA L. S. — *Zh. Obs. Himii*, 1951 ; *Chem. Abstr.*, 1951, vol. 45, p. 6 509.
59. HEYROVSCHI J. — *Anal. Chim. Acta*, 1955, nr. 12, p. 600.
60. MACAROVOCI C. — *Rev. Chimie*, 1956, nr. 7, vol. 79.
61. BARUFFINI A., TIENGO G. — *Farmaco*, 1960, nr. 15, p. 660.
62. VOORHIES J. D., ADAMS R. N. — *Anal. Chem.*, 1958, vol. 30, p. 346.
63. TEODORESCU N. — Teză de doctorat, iunie, 1948, Universitatea București.
64. POPA I., VOICU ANGELA — *Farmacia (Buc)*, 1962, nr. 10, p. 399.
65. * * * — Norma internă pentru dozarea cicloralului (Fabrica „Tableta", Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice).

Articol intrat în redacție la 10.V.1965.

Indicele de clasificare: 615.778.25—015.13

RECENZII

DRUG PRESENTATION AND PRESRIBING. PRESCRIEREA ȘI PREZENTAREA DROGURILOR

W. R. L. Brwn, J. W. Hadgraft

Pergamon Press, Londra, 1965, 120 p.

Cartea de față oglindește unele probleme mai noi legate de prescrierea medicamentelor, pentru a se asigura o eficacitate corespunzătoare preparatelor industriale și de oficină. Primul capitol se ocupă de condițiile generale pe care

trebuie să le îndeplinească materiile prime farmaceutice. Al II-lea capitol se referă la diluanţi, solvenţi şi vehicule lichide iar capitolul al III-lea se referă la agenţi de îngroşare şi aglutinanţi la care se adaugă grăsimi şi ceruri. Urmează un capitol consacrat agenţilor tensioactivi şi altul coloranţilor, aromatizanţilor şi agenţilor de stabilizare. Capitoul VI este rezervat formelor farmaceutice care sînt împărţite în două mari grupe : una a preparatelor nedivizate în doze şi alta a preparatelor divizate în doze unitare. Se remarcă grija deosebită acordată calităţii preparatelor farmaceutice, subliniindu-se importanţa respectării principiilor de formulare, a exigenţei cerute la preparare.

Controlul preconizat de farmacopee este amintit de fiecare dată, alături de o serie de teste şi standarde neoficiale.

Ultimile capitole cuprind cîteva probleme importante cum sînt : controlul cedării substaneţlor active, stabilitatea preparatelor în timp, despre recipiente şi metode de condiţionare, despre stabilimente şi procese caracteristice tehnologiei moderne. Autorii au reuşit într-un număr restrîns de pagini să alcătuiască o lucrare de sinteză care cuprinde cele mai semnificative realizări din domeniul practicii preparării medicamentelor. Expunerea datelor este clară iar caracterizarea unor procese sau noţiuni este succintă şi precisă. Lucrarea poate fi consultată cu real folos de farmacişti, medici, studenţi.

M. Negulescu

REVISTA PORTUGUESA DE FARMACIA
vol., XV, 1965, nr. 3

Acest număr al Revistei portugheze de farmacie este un număr special dedicat manifestării denumită „Zilele farmaceutice portugheze" care se desfăşoară în fiecare an. Seziunea din 1965 s-a desfăşurat între 3 şi 5 iunie la Lisabona şi este a patra manifestare de acest fel. Cu această ocazie au fost desbătute probleme importante de natură profesională şi ştiinţifică care preocupă pe farmaciştii portughezi. După deschidere cu care ocazie s-au prezentat referate cu caracter general, lucrările au continuat pe secţii. În cele patru secţii au fost prezentate numeroase lucrări : secţia de Tehnologie farmaceutică 21 de lucrări, secţia de Chimie farmaceutică 30 de lucrări, secţia de Analize chimico-biologice 20 de lucrări, secţia de Istoria farmaciei şi probleme de interes profesional 12 lucrări. În revistă care este un volum de peste 200 de pagini sînt redate cele mai importante comunicări.

Un interesant referat de Jose Ramos Bandeira prezintă consideraţii asupra sterilizări făcîndu-se un studiu al prevederilor principalelor farmacopei. Dintre lucrările de tehnică farmaceutică menţionăm următoarele : Încercări de urmărire a stabilităţii tincturilor prin teste accelerate de Rui Manuel Ramos Mogardo, Încercări de substituire a tragacantei cu metilceluloză la prepararea comprimatelor de acelaş autor, Încercări de descompunere accelerată a stabilităţii unei suspensii apoase de acid acetilsalicilic de A. Roque da Silva. De asemenea figurează o serie de lucrări interesante privind analiza unor forme farmaceutice pe cale cromatografică : Separarea componentelor dintr-un amestec care conţine aspirină, fenacetină, cafeină, fenobarbital şi codeină de Maria Teresa Barbosa etc. Dintre celelalte lucrări subliniem : Identificarea stricninei în toxicologie de A Silva Santos, M. Conceicao Mariques, A. Balha, Metode de antibiograme pentru bacilul Koch de Jaime Constantino dos Santos, Determinarea microbiologică de amino-acizi din medicamente compuse de Guarda Matta, A, G. Nogueira. În domeniul sintezelor de medicamente sînt redate trei lucrări de L. Falcao da Fonseca : Prepararea 2-amino-5-clorbenzamidei, Noi procedee de sinteză a apigeninei, Unele sinteze din grupul chinazolinonelor.

Întreg cuprinsul revistei arată încă o dată preocupările deosebit de interesante şi actuale ale farmaciştilor portughezi.

M. Negulescu

FARMACIA
vol. XIV, nr. 3, anul 1966

Pagini din trecutul medicamentului românesc

E. GHEORGHIU, A. ROSENBLAT, FILOFTEIA MIHAI

De la cine și în ce chip a învățat omenirea arta lecuirii? Iată întrebări viu discutate de-a lungul secolelor și care au dat naștere la diferite teorii.

Cu aproape 19 veacuri în urmă, naturalistul Plinius Secundus, în lucrarea sa „Naturalis histori libri", susținea ipoteza potrivit căreia omul ar datora descoperirea multor leacuri animalelor, teorie care, desigur, nu putea să facă prea multă cinste speciei umane.

O altă teorie, mult mai recentă, a fost aceea a doctorului Armand Trousseau, care a trăit în prima parte a secolului al XIX-lea și care considera că toate leacurile populare sînt datorite întîmplării, ipoteză care, de asemenea, nu a fost acceptată (1).

Nici una și nici alta din aceste ipoteze nu au fost aprobate și au fost combătute de-a lungul timpului cu argumente foarte puternice. Ceea ce se poate admite astăzi, este faptul că leacurile sînt rezultatul inteligenței, rațiunii și darului de observare cu care este dotat omul.

Suferința l-a silit pe om să încerce toate mijloacele de vindecare, experimentînd, în felul acesta, tot ceea ce natura și mediul înconjurător i-a pus la dispoziție, pînă în momentul cînd a constatat că unele din aceste mijloace sînt mai eficace. Acest lucru, transmis din generație în generație, a constituit un adevărat cod nescris de leacuri populare, moștenire prețioasă a generațiilor anterioare.

★

La noi, numeroase manuscrise, conținînd tot felul de rețete populare, au început să circule mai ales prin a doua jumătate a secolului al XVIII-lea. Aceste rețete aflate în manuscrise — miscelanee de cele mai multe ori — în parte au fost traduse din slavonește, iar altele au fost notate de copiști, așa cum au fost auzite. Multe, foarte multe din ele sînt moșteniri vechi, transmise din generație în generație, o dată cu practicile magice auzite de copiști și așternute pe hîrtie, alături de alte texte din literatura apocrifă.

Medicina vremii, atît cît se cunoştea, era rezervată numai celor avuţi. Binefacerile rezultate din descoperirile ştiinţelor medicale şi aplicarea lor era numai la îndemîna domnitorilor şi a celor care stăpîneau avuţiile ţării. În sprijinul acestei afirmaţii, menţionăm faptul că prima ştire referitoare la practica farmaceutică în ţara românească datează din anul 1703, cînd domnitorul Constantin Brîncoveanu, făcînd o călătorie la Adrianopol, pentru a se prezenta sultanului, ia în suita sa — printre alţii — şi un spiţer stabilit la curte, aşa cum rezultă din condica cheltuielilor făcute cu acest prilej.

Majoritatea populaţiei nu beneficia de pe urma cunoştinţelor medicinei şi farmaciei culte.

Acestei pături îi erau rezervate tot formulele de leacuri păstrate şi transmise din generaţie în generaţie prin tradiţie.

Conştient de valoarea terapeutică a medicamentelor ce se puteau obţine de la spiţerie, pe baza reţetei medicale, poporul — în special partea lui nevoiaşă — recurge la leacurile tradiţionale. Acest aspect social este foarte pregnant în manuscrisul românesc din secolul al XVIII-lea cu nr. 2 640 Acad. Republicii Socialiste România, p. 49, unde găsim următoarele recomandări : „S-ar cădea ca fieştecare gospodar să aibă în casa sa aceste puţine învăţături a doftoriilor la vreme de nevoie, care lesne se pot găsi în casele oamenilor celor săraci şi fără cheltuială. Iar oamenii cei politicoşi — în sensul de avuţi, înstăriţi, bogaţi — s-or putea îndestula de la spiţerie din reţetele doftorilor care sînt iscusiţi către fieştecare boală la întîmplările lor (2).

Scopul nostru nefiind însă acela de a face un studiu asupra folclorului farmacoterapeutic românesc, precizăm numai faptul că înainte de apariţia primilor spiţeri în ţara românească şi mult timp după aceea de altfel, din motive de ordin social şi economic, poporul a folosit propria sa farmacoterapie.

Contactul cu diferitele popoare care au trecut peste meleagurile ţării româneşti a făcut ca fondul autohton al folclorului farmacoterapeutic să fie puternic influenţat, creîndu-se, astfel, un folclor particular, amestecat cu influenţe străine.

★

Aşa cum am arătat mai sus, practica farmaceutică a început în ţara românească prin secolul al XVIII-lea. Documentele arată că spiţerii trebuiau să aibă „pracsis", adică să ştie să execute reţetele prescrise de doctori. Totodată, ei aveau şi responsabilitatea calităţii produselor debitate, aşa cum spunea Dimitrie Cantemir în „Hornicul vechimei româno moldo-valahilor".

Responsabilitatea calităţii produselor, preparate şi vîndute prin spiţerii reprezintă, de altfel, una din cele mai vechi preocupări de reglementare a comerţului farmaceutic din ţara românească.

Prin Hrisovul din 20 noiembrie 1780, Al. Ipsilante încearcă să reglementeze comerţul cu produsele medicamentoase, punînd spiţeriile sub controlul arhiiacosului, care avea şi sarcina de a supraveghea ca drogurile din spiţerii să fie de cea mai bună calitate, iar „spiţerii să nu cuteze a vinde oricui sau la oricine, fără de reţetă de la doctor şi mai vîrtos de la doftor ştiut orice fel de doftorii grele, ci numai ierburi şi acelea uşoare" (3).

Tot sub domnia lui Alexandru Ipsilante, se întocmeşte nizamul spiţerilor, care este, de fapt, primul regulament al farmaciei din ţara noastră. Şi aici se menţionează, între altele, obligaţia spiţerilor de a se îngriji ca „toate doctoriile să fie bune, curate, proaspete, la vremea lor adunate şi foarte bine urmate. Iar cele vechi şi mucede, nefiind folositoare, să se lepede" (3).

Un alt nizam apărut sub domnia lui Al. Şuţu, tot în scopul reglementării comerţului spiţeresc, aminteşte obligaţia pe care o aveau spiţerii ca, o dată pe an, să-şi procure materialele proaspete, ierburi, rădăcini, flori şi altele, drogurile supuse stricării urmînd a fi inspectate de 2 ori pe an de doctori efori, iar cele găsite stricate, urmînd să fie aruncate în gîrlă.

În alte prevederi de ordin sanitar din regulamentul organic, existau şi unele dispoziţii care priveau spiţeriile şi din care se desprind obligaţiile pe care le aveau spiţerii de a fi aprovizionaţi cu medicamente de bună calitate.

★

Un fapt deosebit de important în viaţa sanitară a primei jumătăţi a secolului al XIX-lea şi cu consecinţe pozitive în ceea ce priveşte calitatea medicamentului, a fost înfiinţarea Korporaţiei spiţerilor din Bucureşti, în anul 1837 (4).

Astfel, una din obligaţiile starostiei Korporaţiei spiţereşti era aceea de a pune în lucrare, cît de curînd, orice cerere se va face din partea stăpînirii sau a doftoriceştei comisii. Ca urmare a acestei dispoziţii, la 6 martie 1840, Comisia doftoricească a capitalei, adresîndu-se gremiului spiţeresc, arată că pentru efectuarea analizelor chimice cu caracter medico-legal, este necesar ca „domnii spiţeri ce compun cinstitul gremiu şi alţii ce se vor găsi cu cale, ca unii ce sînt mai obişnuiţi cu manipulaţii himiceşti, să se însărcineze cu această îndatorire, făcînd manipulaţiile trebuincioase faţă cu onorata Comisie doctoricească" (5).

Iată, aşadar, actul de naştere al analizei chimico-legale din ţara românească şi indirect al controlului medicamentului. Aceste analize se executau, aşadar, în farmacie de către farmacişti.

În ceea ce priveşte prepararea medicamentelor în prima jumătate a secolului al XIX-lea, aceasta se făcea după prevederile farmacopeei austriece.

Producţia de medicamente avea un caracter manufacturier. Începînd cu prepararea materiilor prime, ca, de exemplu, alcoolul (6) şi terminînd cu executarea reţetelor medicale, totul se prepara în farmacii, cărora le era strict interzis să elibereze vreun produs fără reţetă medicală. Despre un control organizat al calităţii medicamentelor nu putea fi vorba, totuşi, unele determinări calitative de substanţe se executau într-o formă sporadică şi numai la cererea unor medici mai exigenţi faţă de calitatea medicamentelor administrate bolnavului (dr. Turnescu, Creţulescu etc.). Aceste analize se executau la început în laboratoarele unor farmacişti ca: Andrei Frank, Ludovig Drecksler, Carol Zürner etc., din conducerea gremiului spiţeresc, iar mai tîrziu în Laboratorul de chimie al Spiţeriei oştirii sau al şcolii de medicină.

Pe plan medical, actul Unirii Principatelor a fost precedat de cîteva realizări de mare importanţă, iniţiate de doctorul Carol Davila. Printre acestea se situează, în prim plan, organizarea învăţămîntului medical şi farmaceutic adecvat necesităţilor de atunci ale ţării. Prin măsurile pe care le-a propus în calitatea sa de inspector general al Serviciului sanitar, Davila reuşeşte să introducă, şi în sectorul farmaceutic, o serie de măsuri organizatorice de importanţă majoră, care au contribuit la emanciparea farmaciei noastre de sub influenţa celei austriece şi la crearea farmaciei moderne româneşti. Dintre acestea amintim organizarea învăţămîntului farmaceutic în cadrul Şcolii naţionale de medicină şi farmacie (1857—1858), iniţierea Grădinii botanice de la Cotroceni, în 1860, şi publicarea primei Farmacopee române, alcătuită de C. C. Hepites, în 1862, realizări bine cunoscute specialiştilor din ţara noastră prin consecinţele pozitive pe care le-au avut asupra dezvoltării vieţii noastre medicale în general şi farmaceutice în particular. Alături de acestea, trebuie încă să menţionăm cîteva măsuri mai puţin cunoscute şi care privesc strict reţeaua farmaceutică. Acestea sînt : introducerea sistemului zecimal de măsură în farmacie, în 1859 ; introducerea registrului de copiat reţete, în 1861 ; introducerea în reţeaua farmaceutică a tarifului românesc de taxarea medicamentelor, în 1859 şi care înlocuia taxa vieneză din 1855 ; propunerea pentru înfiinţarea unui depozit central de medicamente în Bucureşti (7).

Spaţiul nepermiţînd comentarea pe larg a acestor măsuri, vom menţiona numai faptul că ele au reprezentat coordonatele desfăşurării activităţii organizatorice şi tehnice a Farmaciei româneşti de mai tîrziu.

Lipsa unei industrii proprii de medicamente face ca în ţară să pătrundă, încă în a doua jumătate a secolului trecut, specialităţile farmaceutice străine, o dată cu capitalul străin şi ca o formă de penetrare a capitalismului în ţara noastră. Aceste specialităţi erau analizate din punct de vedere calitativ şi erau respinse atunci cînd controlul demonstra că sînt ineficiente din punct de vedere terapeutic. Un astfel de exemplu îl constituie oferta făcută de Werner, în 1864, Direcţiei generale a Serviciului sanitar, în care cerea introducerea pe piaţa farmaceutică a ţării româneşti a produsului „Ellet-ital", pentru care ofertantul arată că deţine certificate de calitate de la mai multe academii de medicină. Controlat din punct de vedere analitic de către doctorul Bernat în Laboratorul de chimie al Şcolii naţionale de medicină, produsul se dovedeşte a fi o simplă băutură alcoolică, lipsită total de eficacitate terapeutică. Toate insistenţele depuse de ofertant pentru a se aproba desfacerea în ţară a acestui produs — aşa cum arată documentele — rămîn zadarnice (8).

Un exemplu asemănător îl oferă încercarea ofertanţilor Häthsch şi Müller de a introduce prin farmacii vînzarea faimosului lichior Daubitz, preparat de un farmacist din Berlin, şi care, de asemenea, era lipsit de eficacitate terapeutică, aşa cum demonstrează protocolul analizei medico-legale încheiat cu această ocazie de analiştii dr. Bernat şi C. C. Hepites.

În afara produselor de „charlatanie", cum le numeşte analistul dr. Bernat, adică cele lipsite total de eficacitate terapeutică sau vătă-

mătoare pentru sănătate, mai existau, în această perioadă, și unele specialități străine acceptate de Consiliul sanitar, superior pentru a fi vîndute conform taxei farmaceutice în vigoare din anul 1864. În lista acestora erau menționate 20 de produse franțuzești. Nu numai specialitățile străine erau controlate din punct de vedere analitic înainte de a dispune punerea lor în circulație în farmaciile din țară. Aceluiași regim îi erau supuse și produsele „secrete și inventate" preparate în țară. Încheierea jurnalului din 3 august 1860 al Consiliului medical conține dispoziții normative pe care trebuiau să le urmeze farmaciștii care vor cere aprobarea vînzării unor astfel de tipuri de medicamente, precum și a produselor cosmetice (9). În mod neorganizat, adică fără a reprezenta o preocupare permanentă, controlul produselor medicamentoase importate sau preparate de diverși farmaciști se executa în această perioadă de către analiști de seamă ca: dr. Bernat, C. C. Hepites, C. Zürner etc., din dispoziția doctorului Carol Davila, inspector general al Serviciului sanitar, la început în farmacie, apoi în Laboratorul de chimie al Spitalului oștirii sau al Școlii naționale de medicină.

Acesta era tabloul preocupărilor legate de calitatea medicamentelor în secolul al XIX-lea.

Sub regimul burghezo-moșieresc, interesele capitalului monopolist cereau ca România să rămînă o țară cu industrie înapoiată. Fabricarea unor produse farmaceutice importante de larg consum nu convenea monopolurilor străine. Producția indigenă de materii prime necesare preparării medicamentelor era, practic, inexistentă. Se importau mii de specialități străine, iar controlul calității devine mai mult o formă.

★

După naționalizarea principalelor mijloace de producție, s-au creat condiții prielnice înființării unei industrii de medicamente indigene. Concomitent s-a trecut la înlăturarea haosului existent în ceea ce privește numărul și calitatea specialităților care circulau prin farmacii. S-a procedat la tipizarea medicamentelor, s-au creat noi unități industriale, iar în ultimii ani s-a trecut la fabricarea în țară a unor medicamente de bază.

★

Fără a intenționa să delimităm perioadele care au marcat dezvoltarea farmaciei și a medicamentului în țara noastră, deoarece acestea au corespuns orînduirilor social-economice ale țării, am considerat necesar să insistăm asupra următoarelor etape, caracterizate prin creșteri calitative care au conturat dezvoltarea farmaciei și au influențat evoluția concepției medicamentului românesc în decursul timpului:

— Farmacoterapia populară, care din motive de ordin social și economic, s-a menținut o perioadă foarte îndelungată de timp.

— Spre sfîrșitul orînduirii feudale, care a durat în istoria noastră circa 10 secole (din secolul X pînă la revoluția din 1848), apar primii spițeri în țara noastră. Apariția farmaciei și a primilor spițeri reprezintă o etapă hotărîtoare în evoluția medicamentului românesc.

Aplicarea indicațiilor regulamentare și înființarea gremiului farmaceutic, respectiv a primei corporații a spițerilor din București, în 1837, reprezintă, de asemenea, momente importante în trecutul medicamentului și farmaciei românești.

Sarcinile trasate de organul sanitar superior sînt transmise de acum farmaciștilor în mod organizat prin conducerea gremiului, iar neexecutarea dispozițiilor atrage după sine sancțiuni.

— Trecerea la orînduirea capitalistă, ai cărei germeni au apărut și s-au dezvoltat în sînul orînduirii feudale, a fost marcată prin actul revoluționar de la 1848.

În domeniul farmaciei și al medicamentului, măsurile luate de Carol Davila cu privire la organizarea și modernizarea sectorului farmaceutic fac ca și acest sector să pășească într-o etapă nouă de dezvoltare.

— În socialism medicamentul și farmacia românească au cunoscut o dezvoltare rapidă, după planuri judicios alcătuite în raport cu necesitățile de consum ale populației.

Socializarea farmaciei, începută prin actul naționalizării, reprezintă ultima și cea mai importantă etapă de dezvoltare a medicamentului românesc.

Preocuparea pentru calitatea medicamentului reiese puternic din toate legislațiile farmaceutice ale țării românești. Felul în care era urmărită calitatea medicamentului a fost diferit de la o etapă la alta. Începînd cu controlul organoleptic, trecînd prin perioada controlului calitativ executat la cererea anumitor persoane în laboratoarele farmaciilor sau ale spitalului oștirii s-a ajuns astăzi la executarea unui control complex de medicamente la nivelul unui Institut de cercetări de prestigiu internațional și aceasta ca o expresie a grijii pe care partidul o are pentru sănătatea celor ce muncesc.

Astăzi, asistența cu medicamente a populației din țara noastră reprezintă o problemă de stat. Numărul farmaciilor a crescut, iar accesibilitatea publicului la produsele farmaceutice s-a îmbunătățit de la un an la altul. În prezent, în țara noastră sînt create toate condițiile pentru ca asistența cu medicamente a populației să se realizeze la cel mai înalt nivel, atît din punct de vedere calitativ, cît și cantitativ.

BIBLIOGRAFIE

1. CANDREA AUREL — Folclorul medical român comparat, 1944.
2. * * * — Manuscris românesc nr. 2640, Biblioteca Academiei R.S.R.
3. SAMARIAN POMPILIU — Medicina și farmacia în trecutul românesc.
4. * * * — Buletin gazetă oficială, 1837.
5. * * * — Biblioteca Academiei Republicii Socialiste România. Pachet nr. 447.
6. * * * — Arhivele Statului, București, Fond Sanitar, Dosar 423/856.
7. * * * — idem, Dosar 10/859.
8. * * * — idem, Dosar 115/864.
9. * * * — idem, Dosar 443/856.

Indicele de clasificare : 614.27(09) S.

Consfătuirea de farmacie de la Brașov

22—23.X.1965

La Poiana Brașov, în Hotelul „Sport", s-a ținut prima Consfătuire a farmaciștilor din Regiunea Brașov, avînd ca oaspeți colegi din toate colțurile țării.

Sala de ședințe așteaptă începerea lucrărilor, care să sublinieze preocupările și activitatea unor oameni continuatori de veacuri ai celor care slujesc la altarul Higeei.

Dr. Andrian — Președintele Filialei U.S.S.M. Brașov — deschide ședința cu temele :

1. *„Medicamente injectabile"*.
2. *„Din Istoria Farmaciei Regiunii Brașov"*.

Consideră tematica deosebit de interesantă, iar sarcina de onoare ce o are filiala de a organiza această consfătuire au determinat eforturi deosebite, care nu ar fi fost posibile fără concursul organizațiilor locale de partid și de stat, precum și al Oficiului farmaceutic regional.

Comitetul Filialei urează bun venit tuturor participanților și urează succes deplin consfătuirii.

Dr. Maria Cobîrzan — din partea Sfatului popular al Orașului Brașov — salută prezența în oraș a tuturor participanților.

Din partea Secției de sănătate a Regiunii Brașov, dr. Al Negrescu urează succes Consfătuirii de farmacie și subliniază aportul adus de personalul de specialitate din unitățile farmaceutice la obținerea unor rezultate deosebite în ocrotirea sănătății publice. Constată că aprovizionarea regiunii cu medicamente a fost sporită de la an la an, atît în mediul urban, cît și în cel rural. Aceasta s-a repercutat și asupra creșterii numărului de cadre farmaceutice și tehnice, cadre care calitativ au fost stimulate prin Secția de farmacie a U.S.S.M. prin prezentări de lucrări și informări privitoare la noile progrese științifice.

Prof. D. Ștefănescu — din partea Biroului Executiv al U.S.S.M. — transmite urările de succes activității profesionale și științifice a membrilor secției. Munca acestora se încadrează în activitatea generală pe linie U.S.S.M. și de aceea activitatea de acum reprezintă o contribuție la realizarea planurilor M.S.P.S. și a Directivelor Partidului pentru grija sănătății oamenilor muncii din țara noastră.

Prof. Gh. Ciogolea — Președintele Societății de farmacie —, pe lîngă cuvintele de salut, aduce vestea aprobării construirii unui local propriu pen-

tru Facultatea de farmacie din Bucureşti, lucru care va permite o pregătire superioară a cadrelor farmaceutice şi posibilităţi mai bune de cercetare a cadrelor didactice.

Consideră că tematica principală a consfătuirii reprezintă probleme de actualitate ale medicamentului în domeniul medicamentelor injectabile.

Din partea M.S.P.S., R. Cancer aduce urări de succes consfătuirii, arătînd că faţă de anul 1959, s-a pus la dispoziţia populaţiei, prin farmacii, de două ori mai multe medicamente, fără a se majora în aceeaşi măsură cadrele. Direcţia farmaceutică a M.S.P.S. acordă o importanţă deosebită problemei majore ridicate în tema consfătuirii, întrucît posibilităţile industriei de medicamente sînt încă limitate la ora actuală, lipsa de soluţii injectabile fiind completată prin farmacii. Prin prezentarea istoricului farmaciei, se arată că farmacia de azi este pe o treaptă superioară şi continuatoare a bunelor tradiţii ale farmaciei româneşti.

Farm. C. Crişan — Preşedintele Secţiei regionale de farmacie Braşov — salută prezenţa oaspeţilor şi crede că introducerea tematicii de istoria farmaciei va permite strîngerea obiectelor cu valoare muzeală din regiune. Insistă pentru reînfiinţarea farmaciei cetăţii Braşov din 1512, care să fie un prim jalon care să marcheze trecutul de glorie al acestei profesii. În încheiere mulţumeşte tuturor farmaciştilor din regiune, care, prin eforturile lor, au contribuit la buna desfăşurare a consfătuirii ce a avut loc la Poiana Braşov.

Lucrările consfătuirii au fost urmărite de numeroase cadre din reţea.

În rezumat, lucrările consfătuirii au fost :

„Asistenţa cu medicamente în regiunea Braşov“ — farm. A. Olteanu (director O.F.R. Braşov)

După o descriere sumară a regiunii pe baza reliefului, care atrage după el localizarea unor puternice centre industriale, se arată repartizarea unităţilor farmaceutice în funcţie de aceste amplasamente. În general, pe regiune revine o unitate farmaceutică la 2 500 de locuitori.

Asistenţa cu medicamente a înregistrat îmbunătăţiri continue prin înfiinţarea de noi unităţi pînă în cele mai îndepărtate colţuri ale regiunii.

Unităţile din mediul spitalicesc au asigurat, în bună măsură, medicamentul injectabil, deficitar în momentul de faţă în industria farmaceutică, iar miile de litri de soluţii sterile şi zecile de mii de flacoane elaborate de acest sector arată „conştiinţa profesională“ a celor ce-şi desfăşoară munca în acest profil.

„Medicamente injectabile“ — prof. P. Ionescu-Stoian, Bucureşti

„Leziunile medicamentoase asupra celulei hepatice“ — prof. I. Manta, Cluj

„Analiza cinetică-chimică în practica farmaceutică a soluţiilor injectabile“ — Şef. lucr. Vasilica Antonescu, Bucureşti

„Asigurarea condiţiilor necesare pentru prepararea medicamentelor sterile“ — farm. S. Leonte, Braşov.

Din experienţa colectivului Farmaciei 101 se desprinde necesitatea şi legiferarea condiţiilor necesare preparării medicamentelor injectabile în farmaciile de spital, în privinţa spaţiului necesar, atît ca volum, cît şi ca amenajare.

Este necesar să se stabilească un barem minim de dotare cu aparatură şi ustensile.

Să se stabilească o metodologie de lucru care să prevadă, în amănunt şi complet, procentul tehnologic al preparării medicamentelor injectabile, plecînd de la spălarea flacoanelor pînă la eliberarea lor şi să stabilească în ce măsură şi la care soluţii sînt necesare : apirogenia, folosirea de substanţe active sterile, cum să se procedeze cu substanţele termolabile, izotonizarea şi izohidrizarea, obligativitatea controlului periodic asupra sterilităţii, a pirogenelor, a substanţelor hipotensive, a conţinutului în substanţe active etc.

Să fie autorizate să prepare medicamente injectabile numai farmaciile cărora unitatea sanitară pe care o servesc le pune la dispoziţie spaţiul necesar şi unde forurile de conducere fac amenajările şi dotările necesare.

„Apa distilată folosită la prepararea soluţiilor injectabile" — farm. Victoria Dobre, Braşov

Se prezintă un scurt istoric şi se arată că alegerea şi prelucrarea apei se fac în funcţie de originea şi compoziţia ei. Se insistă asupra tehnicii distilării şi asupra măsurilor care se iau pentru obţinerea unei ape distilate de calitate. În continuare, se vorbeşte despre colectarea şi conservarea apei distilate, accentuîndu-se asupra măsurilor tehnico-organizatorice care trebuie luate. Se trece apoi la condiţiile de puritate din punct de vedere chimic, bacteriologic şi pirogenic ; se insistă asupra analizelor chimice şi bacteriologice efectuate la apele distilate preparate în oraşul Braşov şi se ajunge la concluzia că acestea îndeplinesc condiţiile prevăzute de Farmacopeea Română.

„Sterilizare prin căldură" — farm. I. Panţuroiu, Mediaş

Autorul face aprecieri asupra diferitelor sisteme de sterilizare şi asupra controlului acestor sisteme. Indică mijloacele folosite în unitatea din Mediaş, arătînd că toate buletinele de control arată că soluţiile obţinute au fost sterile chiar peste timpul prevăzut în literatura de specialitate.

„Sterilizare prin iradiere" — farm. M. Crişan, Sibiu

În concluzie, se poate spune că unele medicamente suportă bine doze de 2,5 M. rad., recipientele din sticlă ordinară se înnegresc, iar cele din materiale plastice se adaptează perfect condiţiilor de iradiere.

„Controlul sterilităţii medicamentelor injectabile" — V. Bîlbîie, Victoria Iancu, Bucureşti

„Forme injectabile cu acţiune prelungită" — farm. Elena Andrian, farm. Corina Wacsmann, Braşov

Medicamentele cu acţiune prelungită realizează în organism o concentraţie constant terapeutică, au eficienţă crescută faţă de medicamentele corespondete lor cu acţiune limitată.

Formele medicamentoase cu acţiune prelungită, o dată administrate, eliberează o primă doză de principiu activ, echivalentă cu concentraţia terapeutică, apoi în mod treptat eliberează doze de principiu activ pentru a înlocui pe cele metabolizate şi eliminate din concentraţia terapeutică iniţial atinsă.

În scopul obţinerii medicamentelor parenterale cu acţiune prelungită se fac : 1) modificări chimice şi fizice ale medicamentului ; 2) se administrează simultan cu medicamentul substanţa care să întîrzie metabolizarea şi eliminarea principiului medicamentos sau 3) se fac modificări în forma de administrare a medicamentului.

Categoria medicamentelor cu acţiune prelungită este delimitată de formele de boală la care se administrează şi de comportabilitatea medicamentelor în organism.

Medicamentele parenterale cu acţiune prelungită fabricate la noi în ţară sînt : Moldamin, Solvocil, globin-zinc-insulina, ACTH, Vitamina B_{12}, Testolent, Estrolent.

„Enzime injectabile în terapeutică" — farm. Mioara Costea, Braşov

Datorită observaţiei că enzimele pot suplini eventuale carenţe, pot intensifica sau inhiba unele reacţii enzimatice, că ajută la stabilirea unor diagnostice, la conservarea unor droguri farmaceutice, precum şi la sinteza unor medicamente, s-a extins utilizarea lor.

Lucrarea tratează unele enzime mai utilizate ca : fibrinolizina umană, hialuronidaza, penicilinaza, tripsina, α-chimotripsina, streptodornaza, streptokinaza, cocarboxilazele, colinesterazele, precum şi unele preparate enzimatice prin asocierea de enzime.

Dintre aceste preparate cităm : reumajecta, interactonul, vasolastinul, neoblastinul şi coliacronul.

Enzimele injectabile au fost tratate din punctul de vedere al compoziţiei, prezentării şi utilizării terapeutice.

Succesele obţinute pînă în prezent, precum şi faptul că o serie de boli pot fi explicate prin dereglări în sistemele enzimatice determină importanţa lor şi face să se întrevadă utilizarea tot mai largă a acestor sortimente în viitor.

„Soluţii sterile utilizate în reanimare" — farm. A. Postescu, Sibiu

După ce se dă definiţia, se face un istoric, arătîndu-se apoi tratamentul pe funcţiile organismului dezechilibrat.

La funcţia respiratorie se arată analepticele cardiorespiratorii, împărţite în 3 capitole după locul lor de acţiune asupra trunchiului. Se trece la simpaticomimetice, arătîndu-se importanţa lor şi apoi la bronhodilatatoare, după care se arată acţiunea secretoliticelor.

Funcţia circulatoare este reechilibrată după deficienţele instalate. La I.C.A. se arată cardiotonicele majore şi minore; la înlocuirea volumului circulant se arată substituenţii de sînge, serurile şi glucoza.

La capitolul „Hidroelectrolitice" se arată apa şi electroliţii, acidoza şi alcaloza, precum şi sistemele-tampon, după care se indică măsurile ce trebuie luate în caz de dezechilibru. La sfîrşit se arată ordinea terapeutică ce trebuie păstrată în reanimare.

„Soluţii apoase injectabile a unor vitamine liposolubile" — Reghina Gherghinov, V. Pilea, Mioara Ionescu, R. Păişanu, Bucureşti

„Aportul calitativ şi economic realizat în aprovizionarea unităţilor spitaliceşti cu soluţii injectabile" — A. Nagy, A. Kocsö, S. Martonffy, M. Kovacs, Tîrgu Mureş

„Soluţii injectabile sub formă de perfuzii" — A. Cziter, Sibiu

Dată fiind importanţa mereu crescîndă a perfuziilor, în lucrare, după ce se face o clasificare, după efectul terapeutic, se expune modul de preparare a perfuziilor după tehnologia modernă, insistîndu-se asupra substanţelor pirogene şi a metodelor de depirogenare.

Autorul consideră că prepararea celor mai multe soluţii injectabile sub formă de perfuzii este posibilă în farmacii dacă este asigurată o dotare cu utilaj minimal.

„Perfuzii de amidazină" — A. Jarosz, Galaţi

„Perfuzii cu cloramfenicol" — Gh. Dăianu, Baia Mare

„Aspecte negative în folosirea medicamentelor în perfuzii" — Gh. Nicolau, Constanţa

„Simplificarea calculelor necesare izotonizării soluţiilor injectabile prin folosirea nomogramelor" — ing. S. Freud, E. Surdeanu, Iaşi

„Prepararea soluţiilor injectabile de novocaină în Spitalul T.B.C., Piteşti" — A. Matei, Elena Matei, Piteşti

„Despre prepararea în farmacie a soluţiilor sterile cu procainamidă şi percaină" — A. Pastia, Iaşi

„Macromoleculele utilizate pentru obţinerea de soluţii injectabile retard" — prof. D. Ştefănescu, Lucia Necula, Bucureşti

„Factorii care influenţează stabilitatea soluţiilor injectabile", — St. Csutak, A. Olteanu, Braşov

Autorii ajung la concluzia că stabilitatea soluţiilor trebuie să fie asigurată pe cît este posibil faţă de căldura de sterilizare şi că toţi factorii care pot interveni la răsturnarea acestei stabilităţi trebuie să fie excluşi.

„Influenţa ambalajelor asupra calităţii medicamentelor injectabile" — prof. V. Ciocănelea, Cluj

„Contribuţii la studiul sterilizării soluţiilor injectabile" — prof. Ionescu Stoian, Florica Mihăilescu, Silvia Boteanu, Bucureşti

„Aeromicroflora unei secţii aseptice pentru prepararea soluţiilor injectabile" — I. Steinmetz, R. Pîntea, I. Szöke, V. Zacarias, Tg. Mureş

„Studiul bacteriologic al unor faze de preparare a soluţiilor injectabile în condiţiile farmaciilor de circuit închis" — V. Popovici, Odeta Moise, Maria Cristescu, Timişoara

„Controlul biologic al medicamentelor injectabile preparate în farmaciile din Banat" — prof. N. Dragomir, A. Schweiger, M. Roxin, V. Leuca, V. Popovici, Timişoara

„Etichete pentru soluţiile sterile cu matcă şi bandă de siguranţă" — T. Păuşi, V. Szarodi, Tg. Mureş

„Propunerea unui nou sistem de închidere a flacoanelor pentru soluţii injectabile" — M. Borcinschi, Sibiu

Autorul face unele propuneri de aplicarea închiderii prin rondele şi evaluează economiile realizate prin acest sistem simplu.

„Problema dezalcalinizării recipientelor folosite la prepararea soluţiilor sterile la nivelul farmaciei" — Gh. Daian, St. Sternberg, S. Marcoş, Irina Kisz, Ida Machias, Baia Mare

„Colecistocolangiografia imediată prin metoda perfuziei lente intravenoase" — Eleonora Glovaţchi, Braşov

Soluţia hipertonică de glucoză cu biligrafin este bine tolerată în perfuzie şi permite explorarea căilor biliare în cele mai bune condiţii. Imaginea radiografiei este, în majoritatea cazurilor, clară şi concludentă. Toleranţa perfectă şi rezultatele bune pledează pentru extinderea metodei.

„Contribuţia economică sanitară a preparării soluţiilor sterile în farmaciile din Regiunea Braşov" — C. Ştefan, M. Russu, M. Bunescu, Braşov

Autorii fac o statistică a soluţiilor injectabile preparate în reţeaua spitalicească a regiunii şi le compară valoric cu economiile realizate faţă de procurarea aceloraşi soluţii injectabile din industria farmaceutică. Ajung la concluzia că pe reţea se realizează economii substanţiale, în acelaşi timp industria farmaceutică fiind descărcată de o seamă de preparate injectabile care, la ora actuală, ar fi greu realizabile.

„Procedeu de sterilizare chimică la rece" — St. Csutak, I. Vara, Edith Bartos, Sf. Gheorghe

Autorii cercetează, sub acţiunea catalitică a ionilor de argint, sterilitatea unor preparate utilizate curent, ca soluţii sterile în practica de spital. Urmărind bacteriologic sterilitatea soluţiilor preparate, ajung la concluzia că majoritatea soluţiilor injectabile curente pot fi folosite cu succes.

Cercetările lor se extind pe o perioadă de 8 ani, timp în care au fost preparate o serie întreagă de medicamente injectabile sterilizate prin acest sistem şi care au fost folosite în cadrul Spitalului din Sf .Gheorghe.

„Lucrări cu subiecte din istoria farmaciei — Inventarul primei farmacii din Braşov" — C. Crişan, A. Olteanu, V. Eichhorn, Braşov

Din scrierile vechi, referitoare la farmaciile care au funcţionat în Sibiu şi Braşov, pînă acum avem date numai asupra farmaciei din Sibiu. Descoperirea, în Arhivele Statului din Braşov, a unui inventar datat din 1575 reprezintă o achiziţie importantă pentru lămurirea medicamentelor şi a instrumentarului celei de-a doua farmacii în ordinea vechimii în ţara noastră.

Inventarul cuprinde 6 file redactate de notarul Markus Leporinus. Medicamentele şi instrumentarul sînt aranjate în inventar pe grupe, începîndu-se cu grupa drogurilor şi chimicalelor simple şi continuîndu-se cu cele compuse. Inventarul se încheie cu articolele de inventar propriu-zise : dulapuri, veselă etc., precum şi cu cărţile care erau consultate şi folosite ca ghid în prepararea medicamentelor din timpurile acelea.

„Contribuţia farmaciştilor braşoveni la viaţa farmaceutică a Bucureştilor" — Maria Popa-Radu, A. Huttmann, Braşov

În lucrare sînt arătaţi farmaciştii originari din Braşov, care, începînd cu secolul al XVII-lea, înfiinţează sau conduc farmacii în Bucureşti. Din datele

destul de reduse, reies meritele incontestabile ale farmaciştilor braşoveni la promovarea învăţămîntului farmaceutic şi la ajutorul dat celor suferinzi.

„Istoricul farmaciilor din Sibiu" — I. Roth, A. Postescu, Sibiu

După ce încadrează regiunea asupra căreia tratează în harta geografică de azi, se vorbeşte despre prima farmacie din Sebeş, cea mai veche, de altfel (1797), în afara capitalei. Trece apoi la Miercurea, arătînd farmacia şi proprietarii ei. În Cisnădie farmacia de la 1832 îşi înfiinţează o filială la Ocna Sibiului. Trece apoi la Nocrih, unde arată că dreptul de farmacie a fost propus, încă din 1844, să fie vîndut prin licitaţie publică.

Urmează apoi Săliştea, Avrigul, Răşinarii şi Tălmaciu, cu anii înfiinţărilor farmaciilor şi se mai arată că au mai existat, în acele vremuri, farmacii de mînă pe lîngă circumscripţiile sanitare rurale.

„Din istoricul farmaciilor din Mediaş" — I. Panţuroiu, D. Folbert, Mediaş

În introducere, autorii arată cîteva date despre întemeierea oraşului Mediaş şi despre dezvoltarea lui ulterioară. În continuare, se schiţează cîteva mărturii despre începuturile asistenţei medicale şi farmaceutice în Mediaş (anul 1400). Adevăratul început al asistenţei farmaceutice poate fi considerat, însă, anul 1734, cînd apare prima farmacie înfiinţată de farmacistul Wolfgang Konrad Wölfling din Stuttgart. În 1760, se înfiinţează a doua farmacie de către farmacistul Michael Thomas, iar în 1791, prin intervenţiile făcute la curtea din Viena, se obţine aprobarea pentru deschiderea celei de-a treia farmacii.

O serie de farmacişti, pe lîngă munca de receptură, au avut preocupări de cercetări ca cele în legătură cu apele minerale din jur, cu gazul metan din bazinul Mediaş-Copşa Mică, diferite analize toxicologice sau au activat în diferite organe administrative ale oraşului, prin munca şi ajutorul lor contribuind la dezvoltarea Mediaşului.

„Scurt istoric al farmaciilor din Sighişoara" — Lucreţia Spîrlea, Sighişoara

După o scurtă privire asupra fundaţiilor medicosanitare din secolul al XV-lea şi asupra leprozeriei din acel timp, pe baza datelor istorice existente la muzeul raional, se dovedeşte existenţa în oraş, în jurul anului 1636, a unui farmacist cu numele de Andreas Bertramus.

Se arată apoi înfiinţarea primei farmacii din oraş, în anul 1720 şi mai departe în ordine cronologică înfiinţarea celorlalte farmacii cu numele tuturor farmaciştilor care le-au condus.

În lucrare se menţionează, de asemenea, existenţa unei secţii de farmacie în cadrul muzeului istoric raional, amintindu-se o parte din obiectele vechi farmaceutice existente în muzeu.

„Prima farmacie din Sibiu" — I. Roth, Sibiu

Primele instituţii sanitare datează din secolul al XIII-lea şi autorul descrie prima farmacie din oraşul Sibiu, de la prima chitanţă cu care s-a plătit leafa farmacistului din anul 1494 şi pînă la naţionalizarea din anul 1949, prin cîte mîini a trecut, prin ce locuri s-a aflat şi unde a fost mutată, forţată de împrejurări şi interese.

„Prima taxă farmaceutică românească (1858)" — S. Leonte, Braşov

Se semnalează prima taxă românească apărută în anul 1858 în Principatul Ţării Româneşti, deci înaintea apariţiei primei farmacopei. Se dau date asupra tiparului, a semnăturilor şi a împărţirii broşurii în 3 capitole mari numite „Cap"-uri.

Capul nr. 1 cuprinde deciziile oficiale; capul nr. 2, reguli generale, iar capul nr. 3, despre organizarea colegiului farmaceutic. Urmează taxa propriuzisă, din care se citează cîteva denumiri astăzi dispărute din uz şi interesante din punct de vedere istoric-profesional.

„Farmaciştii braşoveni la Iaşi în secolul trecut" — Şt. Gh. Ciulei, Iaşi

„Legătura farmaciştilor braşoveni cu cei din Muntenia şi *Moldova"* — A. Eichhorn, Braşov

Autorul constată că oraşul Braşov, ca şi în alte domenii, şi pe tărîm farmaceutic a exercitat, timp de secole, o influenţă remarcabilă asupra dezvoltării farmaciei în Muntenia şi Moldova printr-un continuu aflux de cadre farmaceutice bine pregătite, care, împreună cu cea exercitată de celelate oraşe transilvănene, au contribuit, în mod hotărîtor, la formarea farmaciei în patria noastră.

Sub formă de tabel alfabetic arată farmaciştii care au funcţionat în Muntenia şi Moldova, precum şi datele funcţionării lor.

„Din istoria farmaciştilor din Braşov, inclusiv date asupra primei farmacii municipale a oraşului Braşov", prof. I. Popper, Cluj

„Pagini din trecutul medicamentului românesc" — E. Gheorghiu, A. Rosenblat, Filofteia Mihai, Bucureşti

„Contribuţie asupra istoricului cîtorva ustensile întrebuinţate în farmacie de-a lungul vremii" — Elena P. Dumitru, Z. S. Fîrşirotu

În încheierea lucrărilor consfătuirii, s-a ajuns să se tragă următoarele concluzii :

1. Studierea F. R. VIII şi discutarea problemelor în cadrul secţiilor şi cercurilor U.S.S.M. în scopul aplicării procedeelor noi şi al contribuirii cu sugestii şi lucrări la îmbunătăţirea conţinutului farmacopeei prin suplimentele care vor apărea.

2. În vederea rezolvării unitare a preparării unor medicamente injectabile prescrise în unităţile spitaliceşti, a rezultat necesitatea de fişe metodologice care să fie difuzate în toate regiunile.

3. Necesitatea de a se organiza cursuri pentru perfecţionarea cadrelor în însuşirea şi aplicarea noilor tehnici de lucru în prepararea medicamentelor injectabile.

4. Să se organizeze schimburi de experienţă între unităţile farmaceutice cu producţie mai mare de preparate injectabile de acelaşi profil.

5. Din comunicările prezentate în cadrul consfătuirii, s-au desprins unele metode cu posibilităţi de aplicare în practica curentă, metode care, în cursul dezbaterilor, au fost mult apreciate şi care vor fi publicate în Revista *Farmacia*, în vederea generalizării lor.

6. Continuarea eforturilor pentru dotarea tuturor unităţilor care produc medicamente injectabile, cu minimum necesar de aparatură şi ustensile, spre a corespunde exigenţei noi a farmacopeei şi anume : distilator, autoclav, etuve, boxe pentru sterile, precum şi asigurarea de spaţii amenajate corespunzător.

7. Studierea necesităţii de a se asigura cît mai urgent flacoanele şi perfuzoarele necesare administrării perfuziilor.

8. Să se continue eforturile pentru colecţionarea pieselor de valoare muzeală din trecutul farmaciei din ţara noastră şi să se extindă iniţiativa regiunii Braşov la celelalte regiuni.

9. Se recomandă să ne interesăm mai mult de istoria profesiunii noastre prin lărgirea colaborării cu Societatea de Istorie a medicinei şi farmaciei, pentru a pune în valoare toate aspectele legate de trecutul farmaciei din ţara noastră.

În după amiaza zilei de 23.X.1965, participanţii la consfătuire au vizitat unităţi farmaceutice şi monumente din oraşul Braşov.

R E C E N Z I I

ADVANCES IN TOXICOLOGICAL METHODOLOGY. PROCEEDINGS OF EUROPEAN SOCIETY FOR THE STUDY OF DRUG TOXICITY (PROGRESE ÎN METODOLOGIA TOXICOLOGICĂ. DĂRILE DE SEAMĂ ALE SOCIETĂȚII EUROPENE PENTRU STUDIUL TOXICITĂȚII MEDICAMENTULUI)

Excerpta med. vol. 5, 1965

Ca editor oficial al Societății europene pentru studiul toxicității medicamentului, Excerpta Medica Foundation (Amsterdam) publică, cu regularitate, dările de seamă ale adunărilor semestriale ale acestei societăți.

Anterior au apărut 4 volume ale altor conferințe și ale căror titluri nu pot fi trecute cu vederea: volumul I: „Efectele medicamentelor asupra foetusului“ (Conferința de la Paris, ianuarie 1963; microfilm, 1,50 d); volumul II: „Puncte de vedere asupra studierii toxicității medicamentului“ (Conferința de la Leiden, iunie 1963, 6 d); volumul III; „Evaluarea acțiunii potențiale carcinogene a unui medicament“ (Conferința de la Lausanne, ianuarie, 1964, 6 d) și volumul IV: „Unii factori care afectează toxicitatea medicamentului“ (Conferința de la Cambridge, iulie 1964, 10 d).

Volumul V: („Progrese în metodologia toxicologică“) cuprinde lucrările prezentate la Conferința de la Bad Hamburg, ianuarie 1965 (6 d).

Într-un număr de 150 de pagini sînt prezentate lucrări deosebit de interesante privind metodologia toxicologică.

Articolul lui T. R. Whitehead: „Concerning liver function tests“ („Cu privire la testele funcției hepatice“) (p. 9—17) se referă la cercetarea și determinarea bilirubinei conjugată și neconjugată, a pigmenților biliari, testul cu bromsulfonftaleină, probele proteinelor serice și de turbiditate, amoniacul plasmatic, ca și modificări ale enzimelor serice în boli de ficat (fosfataza alcalină, transaminaze, dehidrogenaza lactică și izocitrică). Toate probele menționate sînt privite sub aspect critic.

Lucrarea lui G. Peters: „Renal function tests“ („Testele funcției renale“) (p. 18—36) se referă, în general, la problema nefrotoxicității în evaluarea preclinică a noilor medicamente. Sub acțiunea acestora poate fi tulburată funcția glomerulară (filtrarea glomerulară, proteinuria, hematuria și hemoglobinuria), ca și cea tubulară (natriuria și antinatriuria, eliminarea de potasiu și a substanțelor străine, urina acidă, concentrația și diluția urinii). În încheiere, este prezentat un scurt capitol intitulat medicamente și infecția renală, în care sînt înfățișate unele riscuri.

„Biochemistry and biology of plasma enzymes“ („Biochimia și biologia enzimelor plasmatice“) (p. 37—50), de Benno Hess, scoate în evidență importanța enzimelor ca indicatori sensibili ai efectelor toxice.

După o clasificare a enzimelor plasmatice, autorul trece la principiile generale ale enzimelor plasmatice și a izoenzimelor, metodele de analiză a acestora, mecanismul de liberare a enzimelor. Sub formă de tabel, sînt redați

factorii care conduc la o creştere locală sau generalizată a permeabilităţii celulare prin modificări enzimatice. Partea finală a articolului cuprinde cinetica nivelurilor enzimei plasmatice.

Articolul: „Verhalten von Enzymens im Plasma bei toxikologischen Prüfungen", de R. Czok (p. 51—67), este redat şi în limba engleză, sub titlul „The behaviour of plasma enzymes in toxicological experiments" („Valoarea enzimelor plasmatice în experimentări toxicologice") (p. 68—83). Sînt descrise o serie de modificări ale nivelurilor plasmatice ale diferitelor enzime sub influenţa diverselor substanţe (tetraclorură de carbon, toxicitatea cronică a mai multor sulfoniluree, digoxin), arătîndu-se, prin microfotografii, modificările produse în ficat şi în miocard.

De asemenea, şi articolul „Erfahrungen mit Enzymbestimmungen bei Toxizitätuntersuchungen (p. 84—96), de F. H. Schmidt, este redat şi în limba engleză „Experiences with enzyme determinations in toxicity studies" („Experimentări cu determinări de enzime în studii de toxicitate") (p. 97—107); acest articol se referă la determinarea toxicităţii cronice, pe animal (cîini, şobolani), a noilor medicamente. Sînt descrise metodele de lucru, iar determinările au inclus glutamat-oxalacetat-transaminaza şi glutamat-piruvat-transaminaza ca indicatori sensibili pentru leziunile muşchiului cardiac şi a celulelor hepatice.

Articolul „Progres de l'analyse histologique lors d'examens toxicologiques", de R. Du Boistesselin (p. 108—118), se găseşte, în paginile următoare (119—129), în versiunea engleză: „The progres of histological analysis in toxicology" („Progresul analizei histologice în toxicologie"). Este efectuat un studiu cu substanţe recunoscute ca toxice în vederea cunoaşterii manifestărilor ultrastructurale ale hepatocitelor. În final, autorul se ocupă de citotoxicitatea actinomicinei D şi confirmă experimentările altor autori că aceasta inhibă specific sinteza acidului ribonucleic.

Penultima lucrare (p. 130—141) „Functional interpretation of drug-induced morphological changes", de R. Hess („Interpretarea funcţională a medicamentului inductor de modificări morfologice") arată o serie de modificări produse în organele animalelor de experienţă sub influenţa a 28 de compuşi, paralel şi cu distribuirea acestora. În continuare, autorul se ocupă cu patogeneza tulburării hepatice (citoplasmatice) şi acţiunea specifică a agenţilor toxici, modificări degenerative, ca şi de alterări produse de agenţi colestatici (fenotiazine şi derivaţi de testosteron substituiţi la C_{17} prin diferite grupări alchilice).

Volumul se încheie cu „Problems in interpreting teratogenic effects in eggs", de S. B. Carter („Probleme ivite în interpretarea efectelor teratogene în ouă", p. 142—149). În lucrare sînt descrise experimentări teratologice, efectuate asupra embrionului de pui din ou, ca substanţă efectivă, folosindu-se talidomida dispersată ca suspensie fină. După discutarea rezultatelor obţinute, se arată că şi talcul are acţiune similară şi că efectul talidomidei asupra embrionului de pui este nespecific şi anomaliile se pot datori, în parte, proprietăţilor fizice ale pulberilor fine cu solubilitate scăzută.

În închiere, trebuie arătat că după fiecare expunere sînt cuprinse întrebări şi răspunsuri (discuţii) în legătură cu unele probleme prezentate.

Volumul, în ansamblul lui, prin bogatul material metodologic, constituie un preţios îndrumător pentru cercetătorii care se ocupă cu studiul toxicităţii noilor medicamente sau al substanţelor recunoscute ca toxice.

I. Popa

R E F E R A T E

STABILITATEA ACIDULUI ASCORBIC ÎN TABLETE, **S. K. Seth** și **H. C. Nital**, Ind. J. Pharm., 1965, vol. 27, nr. 4, p. 119—121

Descompunerea acidului ascorbic este accelerată de către umiditate și ioni metalici care catalizează descompunerea acestuia. Bazați pe aceste fapte, autorii au folosit complexonul III (EDTA) ca complexant pentru urmele de ioni metalici și pentru a înlătura prezența umidității la operația de granulare ; ei folosesc o soluție de 4% metilceluloză într-un amestec de părți egale de alcool 90% și cloroform.

Tabletele, asupra cărora au făcut studii comparative, au fost preparate după o formulă generală : acid ascorbic, gumă arabică 3% (lipsită de oxidază), amidon 7,5%, avînd sau nu diluat (lactoză, sorbitol, kaolin, bicarbonat de sodiu) în proporție de 3% și talc 3%. $EDTA\text{-}Na_2$ s-a adăugat tabletelor în proporție de 0,2% față de acidul ascorbic.

Conservarea tabletelor s-a făcut pe loturi și în condiții diferite : la temperatura camerei în sticle colorate și închise, la 38° și la 38° în prezența unui mediu de 81% umiditate, ca și la lumina solară.

Rezultatele obținute au arătat că după o conservare de 6 luni, nu s-a produs nici o schimbare însemnată în timpul de dezagregare a tabletelor. Mult mai bine s-au conservat tabletele preparate cu agentul de granulare neapos decît cele cu sirop, simplu și adaos de complexant.

În general, tabletele își mențin aspectul lor alb cînd sînt păstrate în flacoane colorate, însă lumina solară, temperatura și umiditatea afectează, în mare măsură, culoarea lor. Adăugarea de lactoză și sorbitol întîrzie descompunerea tabletelor, pe cînd kaolinul și bicarbonatul ajută la deteriorarea și colorarea acidului ascorbic în tablete.

I. Popa

IDENTIFICAREA CHIMICĂ A AMIDONULUI SOLUBIL ȘI ALTOR PRODUȘI AMIDONAȚI, **W. W. Binns, G. Blunden**, Pharm. J., 1965, vol. 194, nr. 5 301, p. 577—78

Probele de amidon de cartof, grîu, porumb și orez, pulbere absorbantă de amidon, amidonul solubil, dextrina albă sau galbenă (500 mg), triturate cu 5 ml KOH 5%, se comportă diferit ; amidonul adevărat formează un gel incolor, pulberea absorbantă este numai slab solubilă și formează o suspensie albă, pe cînd amidonul solubil și dextrinele formează soluții mobile, incolore. Dextrina galbenă formează o soluție brună-galbenă.

Probele încălzite timp de 3 minute în baia de apă în fierbere își modifică culoarea ; după adăugare de 5 ml acid sulfuric 10% se observă din nou colorațiile produse. Amidonul de cartof, grîu, orez și porumb nu suferă nici o modificare sub influența hidroxidului, cît și a acidului. Soluția de amidon solubil dă o colorație galbenă-canar cu KOH, iar la acidulare devine incoloră și clară. Pulberea de amidon absorbabil dă cu KOH o colorație galbenă-canar și prezintă particule nedizolvate, iar la acidulare ea devine incoloră, însă depozitul persistă. Dextrina dă o soluție brună cu KOH, iar la acidulare sortul alb prezintă o soluție galbenă și un precipitat flo-

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT

culent, pe cînd sortul galben își modifică culoarea la brun-galben, iar soluția este tulbure.

La tratarea soluțiilor de amidon filtrate cu reactivul Fehling sau cu reactivul Barfoed, toate amidonurile dau reacții negative cu ambii reactivi; reacțiile cu dextrinele sînt pozitive, iar pulberea absorbantă de amidon reacționează numai cu reactivul Fehling. Proba cu soluția Fehling este pozitivă cu amidonul solubil și numai cîteva sorturi dau reacția pozitivă cu reactivul Barfoed. Extractele produselor amintite au fost supuse și cromatografierii prin metoda ascendentă pe hîrtie Whatman nr. 1, folosind sistemele: n-butanol-acid acetic-apă (4 : 1 : 5) și acetat de etil-piridină-apă (2 : 1 : 2). De asemenea, s-a aplicat cromatografia în strat subțire (silicagel G) cu solventul butanonă (metil-etil-cetona) — metanol-acid acetic (3 : 1 : 1). S-a folosit soluția de hidroxid de potasiu pentru localizarea spoturilor, apoi uscarea cromatogramelor la 105° (15 minute). Spoturile galbene corespund glucozei și maltozei.

I. Popa

PROPILENGLICOLUL: UN SOLVENT-VEHICUL CU IMPORTANȚĂ CRESCÎNDĂ ÎN DERMATOLOGIE, **M. Barr,** Amer. J. Pharm., 1965, mai-iunie, p. 107—114

În ultima vreme propilenglicolul (1,2-propandiol) a găsit importante aplicații ca solvent, vehicul, umectant, agent de incorporare și de conservare, datorită îndeosebi proprietăților sale fizice.

Este un lichid incolor, limpede, vîscos (44 c.p. la 25°), cu gust slab caracteristic și practic fără miros. Absoarbe umiditatea din atmosferă. Complet miscibil cu apa, acetona și cloroformul. Solubil în eter. Dizolvă multe oleuri esențiale, însă nemiscibil cu oleurile fixe. Punct de fierbere = 184—185°. Are o foarte slabă tensiune superficială.

Are proprietatea de a inhiba creșterea microorganismelor, ceea ce a determinat folosirea sa ca dezinfectant prin pulverizare sau ca aerosol. S-a dovedit activ față de unele microorganisme, ca: pneumococi, streptococi, stafilococi, *H. influenzae* și *Esch. coli.*

Propilenglicolul este o substanță relativ netoxică în anumite doze. Doza orală $D.L._{50}$ este de 30 g pentru șobolani, 18 g pentru iepuri și 9,5 g pentru cîini, calculate la unitatea de greutate corporală. Toxicitatea cronică este foarte scăzută. La doze mari se constată lezarea rinichilor.

Este repede absorbit din tractul gastrointestinal și distribuit în țesuturi. Se elimină ca atare în proporție de circa 10% prin rinichi, restul fiind metabolizat la produși similari cu cei ai glicerolului.

Doze mari de propilenglicol, administrate parenteral, produc un efect tranchilizant sau depresiv. Injecțiile intramusculare produc o iritație din cauza hipertonicității substanței.

În aplicații locale, produce o senzație de arsură care dispare repede.

Proprietățile sale de solvent și conservant îmbină avantajele glicerolului și ale alcoolului etilic. În anumite preparate, el a înlocuit glicerolul.

În preparate cu acțiune locală el a fost folosit ca solvent sau vehicul pentru antibiotice, ca film neaderent pentru rănile deschise și ca ingredient al variatelor baze de unguente; ca vehicul pentru sulfatiazol, acid undecilenic, steroizi, corticosteroizi, estrogeni și antibiotice. De asemenea, pentru multe preparate injectabile conținînd anestezici locali, steroizi, fenobarbital sodic, digoxină și chinidină.

S-a dovedit un excelent solvent pentru agenții aromatizanți și antioxidanți.

Datorită proprietăților sale, propilenglicolul este un vehicul ideal pentru multe formulări dermatologice, mai cu seamă că el nu reacționează cu medicamentele pe care le dizolvă. Preparatele se întind ușor pe piele și pătrund în leziunile pe care sînt aplicate; timpul de contact este mult prelungit din cauza vitezei mici de evaporare a propilenglicolului.

De asemenea, este folosit în cosmetică, deoarece este un bun umectant și emolient. Nefiind un corp gras, nu pătează îmbrăcămintea sau pielea.

O bună reputație și-a cîștigat ca solvent pentru (0,01%) fluocinolon acetonid, folosit în tratamentul variatelor dermatoze inflamatoare (scalp și regiunile păroase, postauriculare, perianale etc.). A substituit cu succes ingrediente ca oleuri și grăsimi, care în dermatologie nu dau de multe ori rezultate satisfăcătoare.

I. Popa

SOMMAIRE

Travaux originaux. Recherches expérimentales

Page

C. Ionesco, I. Schwartz, T. Iliesco, I. Simiti, I. Proinov — *Etude concernant certains dérivés de la thiosémicarbaside. I. Propriétés spectrales et polarographiques* 129

N. Preda — *Aspects de la toxicité des nitrosoamines. Note I* . . . 139

E. Grigoresco — *Contribution à l'étude analytique des dérivés methoxylés du quecétol. Note II. Etude des facteurs qui interviennent au cours de la détermination de l'isoramnétol contenu dans les produits végétaux* 145

Lia Sommer, Doina Albulesco, S. Forstner — *Etude concernant l'identification de certaines impuretés contenues dans l'Herba equiseti minoris. Note II. „L'indice stomatiqe", méthode biométrique d'identification de certaines impuretés* 153

Technique. Rationalisation du travail

S. Pop, N. Ariton, St. Ladany, Maria Pîrvu — *Une méthode simple pour obtenir les gamma-globulines humaines* 161

N. Teodoresco, Rodica Cîrcoană, Veronica Văzoiu — *Contribution à l'étude analytique des sulfamides. Le dosage en milieu non aqueux de la N-(4-méthyl-benzène-sulfonyl)-N'-cyclohexiurée (Cychloral, K 386, Diaboral)* 167

Histoire de la pharmacie

E. Gheorghiu, A. Rozenblat, Filofteia Mihai — *En feuilletant le passé du médicament roumain* 173

De l'activité de la Société de pharmacie

Analyses

Comptes-rendus

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT

INHALT

Originalarbeiten. Experimentelle Untersuchungen Seite

C. Ionescu, I. Schwartz, T. Iliescu, I. Simiti, I. Proinov — *Untersuchung hinsichtlich einiger Thiosemikarbazidderivate. I. Spektrale und polarographische Eigenschaften* 129

N. Preda — *Zur Toxizität der Nitrosamine. I. Mitteilung* 139

E. Grigorescu — *Zur analytischen Untersuchung der Quercetolmetoxylatderivate. II. Mitteilung: Untersuchung der Faktoren, die bei der Isorhamnetolbestimmung in Pflanzenprodukten eingreifen* 145

Lia Sommer, Doina Albulescu, S. Forstner — *Zur Darstellung gewisser Verunreinigungen in der Herba equiseti minoris. II. Mitteilung: Die „Stomakennziffer", ein biometrisches Verfahren zur Darstellung gewisser Verunreinigungen* 153

Technik. Arbeitsrationalisierung

S. Pop, N. Ariton, St. Ladany, Maria Pîrvu — *Einfaches Verfahren zur Erzielung von humanen Gammaglobulinen* . . 161

N. Teodorescu, Rodica Cîrcoană, Veronica Văzoiu — *Zur analytischen Untersuchung der Sulfonamide: Mengenmäßige Bestimmung im nichtwässerigen Medium von N-(4-Methyl-Benzol-Sulfonyl)-N'-Cyclohexiharnstoff (Cycloral, K 386, Diaboral)* 167

Geschichte der Pharmazie

E. Gheorghiu, A. Rozenblat, Filofteia Mihai — *Blätter aus der Vergangenheit der rumänischen Arzneimittel* 173

Aus der Tätigkeit der Gesellschaft für Pharmazie

Rezensionen

Referate

CONTENTS

Original contributions. Experimental research

Page

C. Ionescu, I. Schwartz, T. Iliescu, I. Simiti, I. Proinov — *Study of some thyosemicarbazone derivatives. I. Spectral and polarographic properties* 129

N. Preda — *Aspects of the toxicity of nitrosamines. Note I.* 139

E. Grigorescu — *Contributions to the analytical study of metoxylate derivatives from quercetole. Note II: Study of factors interfering during isorhamnetol estimation in vegetal products* 145

Lia Sommer, Doina Albulescu, S. Forstner — *Study on the identification of impurities in H e r b a e q u i s e t i m i n o r i s. Note II. „The Stomatic index", a biometrical method for identification of impurities* 153

Technique. Work rationalization

S. Pop, N. Ariton, St. Ladany, Maria Pîrvu — *A simple method for the obtention of human gamma-globulins* 161

N. Teodorescu, Rodica Cîrcoană, Veronica Văzoiu — *Contributions to the analytical study of sulphamides. Dosage in non-aqueous medium of N-(4-methyl-benzene-sulphonyl)-N'-cyclohexyurea (Cicloral, K 386, Diaboral)* 167

History of pharmacy

E. Gheorghiu, A. Rozenblat, Filofteia Mihai — *From the historical of the romanian drugs* 173

From the activity of the Pharmaceutical Society

Reviews

Reports

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

3

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования Стр.

К. Ионеску, И. Шварц, Т. Илиеску, И. Симити, И. Проинов — *Исследование некоторых производных тиосемикарбазида. Сообщение I. Спектральные и полярографические особенности* 129

Н. Преда — *Аспекты токсичности нитрозаминов. Сообщение I* 139

Е. Григореску — *Вопросы анализа метоксиловых производных кверцетола. Сообщение II. Исследование факторов, оказывающих влияние на определение изорамнетола в растительных продуктах* 145

Лиа Зоммер, Дойна Албулеску, С. Форстнер — *Исследования по вопросу идентификации некоторых примесей в* Herba equiseti minoris. *Сообщение II. „Стоматический показатель" — биометрический метод идентификации некоторых примесей* 153

Техника. Рационализация труда

С. Поп, Н. Аритон, С. Ладани, Мария Пыргу — *Простой метод получения гамма-глобулинов человека* 161

Н. Теодореску, Родика Кыркоанэ, Вероника Вэзою — *К вопросу анализа сульфамидов: количественное определение N—(4-метил-бензолсульфинол) —N'—циклогексилмочевины („Цихлорал", К 386, „Диаборал") в безводнэй среде* 167

История аптечного дела

Е. Георгиу, А. Розенблат, Филофтея Михай — *Страницы из прошлого румынских лекарственных препаратов* 173

Из деятельности Румынского фармацевтическлго общества

Рецензии

Рефераты

FARMACIA Nr. 3/1966

1966 JUN 22

SUMAR

Lucrări originale. Cercetări experimentale Pag.

C. Ionescu, I. Schwartz, T. Iliescu, I. Simiti, I. Proinov — *Studiu asupra unor derivați de tiosemicarbazidă. I. Proprietățile spectrale și polarografice* . . . 129

N. Preda — *Aspecte ale toxicității nitrozaminelor. Nota I* . . . 139

E. Grigorescu — *Contribuții la studiul analitic al derivaților metoxilați ai cvercetolului. Nota a II-a. Studiul factorilor ce intervin în timpul determinării izoramnetolului în produsele vegetale* . . . 145

Lia Sommer, Doina Albulescu, S. Forstner — *Studiu referitor la identificarea unor impurități din Herba equiseti minoris. Nota a II-a. „Indicele stomatic", metodă biometrică de identificare a unor impurități* . . . 153

Tehnică. Raționalizarea muncii

S. Pop, N. Ariton, St. Ladany, Maria Pîrvu — *O metodă simplă de obținere a γ-globulinelor umane* . . . 161

N. Teodorescu, Rodica Cîrcoană, Veronica Văzoiu — *Contribuții la studiul analitic al sulfamidelor. Dozarea în mediu neapos a N-(4-metil-benzen-sulfonil)-N'-ciclohexilureea (Cicloral, K 386, Diaboral)* . . . 167

Istoria farmaciei

E. Gheorghiu, A. Rosenblat, Filofteia Mihai — *Pagini din trecutul medicamentului românesc* . . . 173

Din activitatea Secțiilor de farmacie

Recenzii

Referate

Taxele poștale plătite în numerar conform aprobării D.G.P.Tc., nr. 560/16239/1966.

I. P. „Informația" – c. 3099 | 41 500 | Lei 6

E 2159

REFERÁLVA

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil: prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct: farm. dr. V. ZOTTA
Secretar de redacție: farm. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCANELEA (Cluj), prof. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FIRȘIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureș). farm. A. LABUD (Deva), prof AL. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU farm. GH. MĂRĂȘOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN.

4

Aprilie 1966

1883

ÎN ATENȚIA AUTORILOR

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la mașină la două rînduri, cu viza și prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa : Uniunea Societăților de Științe Medicale, pentru Redacția revistelor, str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, București.

2. Se va menționa data comunicării lucrării în ședința Secției de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor și adresa lor exactă, pentru corespondență și retribuție.

3. După titlul articolului autorii vor indica : numele exact și prenumele în întregime, titlurile universitare sau de rețea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum și numele conducătorului instituției.

4. Articolele nu vor depăși :

a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note ;
b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici și inovații ;
c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice ;
d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experiență ;
e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale ;
f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoțite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile : rusă, franceză, engleză și germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu :
— ipoteza de lucru și obiectivele lucrării ;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare :
— rezultatele obținute ;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoțit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol și va fi redactată în modul următor : — pentru cărți (tratate, manuale) se va trece :
— numele autorului ;
— inițiala prenumelui ;
— titlul cărții, în limba originală, fără prescurtări ;
— editura ;
— localitatea ;
— anul publicării.

Exemplu : Balș, M. G. — Antibiotice, Editura medicală, București, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece :
a) numele autorilor ;
b) inițialele prenumelui ;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări ;
d) titlul revistei în prescurtare internațională ;
e) anul apariției ;
f) numărul volumului (subliniat) ;
g) numele primelor și ultimelor pagini separate printr-o liniuță.

Exemplu: Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris. 1964 ; *3* ; 154 — 156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacția va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, București,

EDITURA MEDICALĂ

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

FARMACIA

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

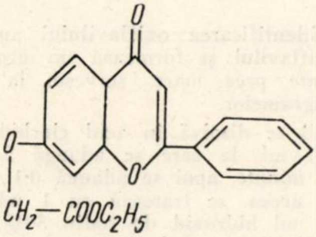
VOLUMUL XIV Nr. 4 APRILIE 1966

Cercetări toxicologice asupra oxiflavilului

V. GALEA, MARIA ARIEȘAN, N. PREDA, CORNELIA TĂRMURE

Lucrare efectuată în Laboratorul de toxicologie, I.M.F. Cluj

Cercetările toxicologice asupra medicamentelor sînt solicitate pentru caracterizarea calității și pentru precizarea reacților secundare ce apar în condiții acute sau cronice. De aceea, în ultimul timp există indicații metodologice mai concrete, farmacodinamice, toxicologice și biochimice care pot să ducă la concluzii și recomandări mai depline. În sensul acesta, experimentul subcromic are unele avantaje pentru aprecierea mai rapidă a toleranței și a modificărilor biochimice apărute pe parcursul experimentului.



Cercetînd oxiflavilul, din punct de vedere toxicologic, am aplicat diverse aspecte ale metodologiei, de la toxicologia analitică pînă la experimentări asupra toxicității în diverse condiții. Oxiflavilul face parte din produsele farmaceutice de tip flavonic, cu întrebuințare terapeutică frecventă, cu acțiune vasodilatatoare și spasmolitică. Se recomandă administrarea lui profilacică și în accesele de angină pectorală, infarct miocardic, boală hipertensivă, ateroscleroză și tuse convulsivă (7). Faptul că se aplică în doze mici și repetate, de 30—90 mg/zi, ridică problema acțiunii în timp, insuficient precizată.

În literatura de specialitate sînt relativ puține indicații în ceea ce privește toxicitatea lui ; se arată că, în general, este foarte puțin toxic (1). Toxicitatea cronică a Recordil 1-0185 (flavon-7-oxiacetat de etil), determinată pe șoareci albi, prin administrarea în alimente, în doze de 2 500 mg/kg, nu a provocat intoxicație, dar după 35 de zile se observă o creștere în greutate a suprarenale-

lor şi o mărire a activităţii capsulare (9). Administrat pe cale orală, în proporţie de 1%, statistic nu a dus la creşterea organelor interne ; în schimb, a fost găsită semnificativă creşterea suprarenalelor şi scăderea hemoglobinei (6). O altă informaţie arată că acest medicament cu acţiune coronarodilatatoare selectivă şi cu activitate antispastică a musculaturii netede în special şi a arborelui respirator în particular, în doze de 100 mg/kg la şoareci, pe cale intraperitoneală, nu prezintă toxicitate (5). Doza letală în experiment acut, suspensie în gumă arabică 20%, pe cale intraperitoneală, este 3 200 mg/kg ± 20% (4).

În privinţa metodelor de analiză, nu sînt prea multe indicaţii : datele existente se referă mai mult la determinarea flavonelor în general [seria de reacţii cu reactivi : clorură ferică în soluţie alcoolică 1% ; clorură de toriu 1% alcoolică ; acetat bazic de plumb 1% ; carbonat de sodiu 1% ; azotat de argint 0,1 M, în amestec de părţi egale cu hidroxid de amoniu 5 n ; clorură de aluminiu 1% alcoolică ; reactiv Benedict (citat de 2), citrat de sodiu, carbonat de sodiu]. Pentru detectarea oxiflavilului, se foloseşte amalgamul de sodiu, care dă prin saponificare o coloraţie galbenă, iar la acidulare formează un precipitat alb. Determinarea cantitativă se face cu metoda iodometrică, după tehnica Setnikar şi Zenolini (9).

În condiţiile cercetărilor noastre, aceste metode n-au satisfăcut concentraţiile, fiind prea mici, necesitînd metode corespunzătoare, pe măsura experimentului subcronic şi cronic urmărit de noi.

Investigaţiile noastre au avut în vedere stabilirea unor metode analitice sensibile şi cercetarea acţiunii toxice a oxiflavilului în experiment subcronic şi cronic.

I. METODA DE ANALIZĂ

Identificarea

a) Ca reactiv pentru identificarea oxiflavilului am folosit p-nitroanilina, care, diazotată, se cuplează cu oxiflavilul şi formează un produs colorat în roşu. Această reacţie, neavînd o sensibilitate prea mare, serveşte la determinarea cantităţilor de ordinul zecimilor de mg şi miligramelor.

Tehnica: 0,1 g oxiflavil se dizolvă în acid clorhidric n, într-un balon cotat de 100 ml ; din soluţie se ia 1 ml, la care se adaugă 2 ml soluţie de p-nitroanilină 0,069% ; se lasă în contact 2 minute, apoi se adaugă 0,1 ml soluţie nitrit de sodiu 1% şi se lasă 10 minute ; după aceea, se tratează cu 1 ml sulfamat de sodiu 5%, sau uree 10%. Se adaugă apoi 2 ml hidroxid de sodiu 30%, cînd apare o coloraţie portocalie stabilă. Între limitele de 0,1 mg/ml şi 2 mg/ml coloraţia respectă legea Lambert-Beer şi poate fi determinată colorimetric sau fotocolorimetric.

b) Am putut constata, pe de altă parte, că flavonele prezintă fluorescenţă în lumina ultravioletă şi că această comportare a oxiflavilului poate duce la elaborarea unei metode de identificare şi chiar de determinare în condiţiile experienţelor noastre. *Tehnica:* o soluţie alcoolică diluată de oxiflavil, cu un conţinut pînă la limita de 10 µg%, acidulată cu acid sulfuric diluat 1:2, prezintă o puternică fluorescenţă în ultraviolet. Dacă se pune o picătură din această soluţie pe hîrtia de filtru şi se adaugă o picătură de acid sulfuric diluat, se observă la lumina Wood o fluorescenţă violacee caracteristică, reacţie ce corespunde pentru identificarea oxiflavilului în conţinutul stomacal, intestinal şi în ţesuturi ; la administrarea concentraţiilor mici, sensibilitatea reacţiei este sub 0,1 µg/spot.

Aplicaţii la materialul biologic

Organele de şobolan, sau de şoarece se amestecă cu sulfat de sodiu anhidru şi cu oxid de magneziu într-un mojar, pînă la obţinerea unei mase pulverulente : se trece într-un flacon conic de 100 ml şi se tratează cu două părţi eter. După 5 minute

se filtrează într-o eprubetă ; din lichidul eteric se pune pe hîrtia de filtru cantitatea de 0,5 ml, se usucă şi apoi se tratează cu o picătură de acid sufluric 1:2. Fluorescenţa violacee stabilă se apreciază la lumina Wood. Tehnica aceasta am aplicat-o cu succes la urmărirea oxiflavilului administrat pe cale orală.

Absorbţia şi eliminarea oxiflavilului la şoareci şi şobolani

La şobolanii cărora li s-au administrat zilnic 6 mg oxiflavil în dietă, oxiflavilul s-a pus în evidenţă în stomac, intestin subţire, intestin gros şi puţin în fecale. Nu s-a pus în evidenţă în ficat, rinichi şi în sînge. La martori, în aceleaşi condiţii, reacţia este negativă peste tot.

Şoarecilor li s-a administrat cu o sondă (0,5 mg/zi), emulsionat în lapte, iar după 3 ore de la administrare, s-a putut găsi oxiflavil în stomac şi în intestinul subţire ; nu s-a găsit în intestinul gros. A doua zi, înainte de o nouă administrare, nu s-a mai găsit oxiflavil în tractul digestiv.

Administrînd aceeaşi cantitate timp de 6 zile, totdeauna după administrarea oxiflavilului se confirmă prezenţa sa în stomac, mai puţin în intestinul subţire şi apoi în intestinul gros, iar după oprirea administrării, în zilele următoare oxiflavilul nu a mai fost găsit în tractul digestiv şi nici în organe.

Pe baza acestor observaţii, considerăm că oxiflavilul se absoarbe puţin, în special la nivelul intestinului, unde se găseşte de regulă în cantitate ceva mai mică comparativ cu conţinutul din stomac. Avînd în vedere solubilitatea mică a oxiflavilului şi eliminarea lui relativ rapidă, încercările la şobolani, cît şi la şoareci pledează pentru o absorbţie relativ mică a oxiflavilului şi o modificare rapidă după absorbţie, dovadă că, intrat în organism, nu se mai pune în evidenţă în organele principale şi nici în sînge şi urină.

II. TOXICITATEA

A. *Intoxicaţia subcronică la şoareci.* S-au administrat următoarele doze în condiţiile unui experiment subcronic :

1. 10 mg/şoarece, timp de 30 de zile, în total 15 000 mg/kg şoarece.
2. 30 mg/şoarece, timp de 30 de zile, în total 45 000 mg/kilocorp.
3. 45 mg/şoarece, timp de 30 de zile, în total 67 000 mg/kilocorp.

Administrarea s-a făcut oral, prin sondă, substanţa fiind emulsionată într-o suspensie cu Tween 80 2%, pentru primele două doze, şi 4%, pentru doza de 45 mg (aceasta din urmă se administrează foarte greu, fiind prea vîscoasă).

S-au urmărit, în decursul acestui experiment, următoarele aspecte :

— mortalitatea ; greutatea corporală ; acţiunea cumulativă ; greutatea organelor interne ; colesterolemia şi vitamina C în ficat.

a) *Mortalitatea.* Din totalul de 90 de şoareci, au murit numai 2 şoareci, care nu pot fi luaţi în considerare la apreciere, deoarece în acelaşi timp a murit şi un martor : oxiflavilul nu influenţează mortalitatea şoarecilor, rezultatele obţinute la administrarea orală corespund pentru o substanţă netoxică în experiment acut.

b) *Greutatea corporală* este redată în tabelul I.

Tabelul I

La începutul experimentului	10 mg	30 mg	45 mg
Martori	19,6	21,6	19,4
Tween 80	19,6	22,7	19,2
Oxiflavil	19,5	21,1	19,5
La sfîrşitul experienţei (după 30 de zile)			
Martori	20,5	20,3	23,6
Tween 80	22,2	19,4	18,3
Oxiflavil	17,9	21,2	18,4

Se constată, din acest tabel, că oxiflavilul nu influențează dezvoltarea șoarecilor: micile modificări apărute nu sînt semnificative.

c) *Acțiunea cumulativă* s-a calculat la o doză totală, administrată, de 18,500 mg/kg șoarece; pentru cumulare:

$$C = \frac{D \cdot t_1 \cdot n \cdot 100}{d \cdot t_2 \cdot N}$$

iar pentru toleranță, cu formula: $T = \frac{d \cdot t_2 \,(N-n) \cdot 100}{D \cdot t_1 \cdot N}$ în care:

D = doza letală absolută;
d = doza administrată zilnic;
t_1 = timpul în care reacționează la doza letală;
t_2 = timpul în care reacționează la fracțiunea de doză administrată zilnic;
N = numărul de animale de experiență;
n = numărul de animale moarte sau modificare.

Deoarece la administrarea cantităților mari nu s-a provocat intoxicația pe cale orală, toleranța trebuie considerată maximă, iar cumularea practic zero. Rezultatul este în concordanță și cu eliminarea oxiflavilului prin tractul digestiv. De aici mai rezultă și un coeficient terapeutic deosebit de favorabil.

d) *Greutatea organelor interne.* Rezultatele acestei investigații sînt redate în tabelul II. Doza de 10 mg/șoarece/zi — 500 mg/kg/zi.

Tabelul II

	Ficat	Splină	Rinichi	Inimă	Plămîn	Suprarenale
Martori	1,26	0,18	0,29	0,094	0,323	0,12
Tween 80	1,38	0,20	0,36	0,13	0,317	0,10
Oxiflavil	1,63	0,14	0,27	0,098	0,259	0,25
Doza de 30 mg/șoarece/zi — 1 500 mg/kg/zi						
Martori	1,42	0,22	0,42	0,08	0,37	0,12
Tween 80	1,33	0,21	0,41	0,13	0,35	0,15
Oxiflavil	1,37	0,12	0,43	0,087	0,32	0,27
Doza de 45 mg/șoarece/zi — 2 250 mg/kg/zi						
Martori	1,14	0,20	0,39	0,09	0,35	0,15
Tween	1,28	0,17	0,38	0,12	0,34	0,10
Oxiflavil	1,20	0,11	0,38	0,10	0,33	0,30

Din aceste date, constatăm că la dozele de 500 mg/kg/zi apar modificări la suprarenale care cresc față de martori de aproximativ două ori. La doza de 1 500 mg/kg șoarece/zi și la doza de 2 250 mg/kg șoarece/zi se mai constată, în plus, și o scădere în greutate a splinei, cam la jumătate față de martor. Menționăm că aceste rezultate confirmă datele existente în literatură, modificări la nivelul suprarenalelor — care persistă sub influența cantităților mici și mari de oxiflavil și ridică problema unor ipoteze noi în cercetarea științifică, pe viitor, pentru un control mai complet al acțiunii toxice la nivelul suprarenalelor.

Făcînd raportul dintre greutatea organelor interne și greutatea corporală, se constată aceeași diferență, în special la creșterea în greutate a suprarenalelor față de aceea a martorilor. Rezultatele sînt redate în tabelul III.

e) *Colesterolemia.* A fost determinată din ser ținînd seama de faptul că citroflavonoidele influențează în mod apreciabil metabolismul colesterolului (1). Valorile nu prezintă modificări semnificative.

Martori : 48—102% : probă : 104—102%.

f) *Determinarea vitaminei C în ficat.* Rezultatele obţinute concomitent pe ficatul martorilor şi al şoarecilor intoxicaţi prin metoda Roe şi Kuether (8) ne arată că între martori şi şoarecii expuşi la acţiunea oxiflavilului nu există diferenţe semnificative. Oscilaţiile sînt cuprinse între 0,36 şi 0,83 la martori şi 0,48 şi 0,79 la intoxicaţi. Media rezultatelor, precum şi corespondenţa dintre datele obţinute la şoarecii martori şi cei trataţi cu oxiflavil sînt foarte apropiate.

B. *Intoxicaţia cronică la termen scurt pe şobolani.* La 10 şobolani s-a administrat zilnic 6 mg oxiflavil/şobolan, timp de 135 de zile, în total 6 114 mg/kg şi s-a urmărit mortalitatea, greutatea animalelor şi colesterolemia. Toleranţa pe această perioadă a fost foarte bună, nu s-au observat modificări faţă de martor.

Tabelul III

	Ficat	Splină	Rinichi	Inimă	Plămîn	Suprarenale
Martor	6,13	0,88	1,41	0,45	1,57	0,57
Tween	6,21	0,90	1,61	0,58	1,42	0,45
Oxiflavil	9,10	0,81	1,50	0,54	1,44	1,39
Doza de 30 mg/şoarece						
Martori	6,99	1,08	2,06	0,39	1,82	0,58
Tween	6,85	1,82	2,11	0,66	1,80	0,77
Oxiflavil	6,46	0,56	1,62	0,41	1,54	1,27
Doza de 45 mg/şoarece						
Martori	4,83	0,84	1,67	0,38	1,48	0,63
Tween	6,97	0,92	2,07	0,65	1,85	0,54
Oxiflavil	6,52	0,59	2,06	0,54	1,80	1,63

Tabelul IV

	Greutatea corporală (g)			Colesterolemia (mg %)	
	7. VII.	29. X.	18. XI.	29. X.	18. XI.
Martori	56	144,2	163,0	90	100
Oxiflavil	59	148,0	168,2	90	102

C. *Acţiunea pe ouă şi mormoloci de broască* Rana temporaria

Avînd în vedere faptul că acţiunea oxiflavilului este greu de urmărit în organele interne ale animalelor de experienţă şi prin faptul că el se modifică destul de repede în ţesuturi, am cercetat acţiunea oxiflavilului asupra momentului de metabolizare, petrecut în ouăle de broască, şi apariţia mormolocilor de broască, precum şi vitalitatea acestora, în condiţiile expunerii la concentraţii mici.

Tehnica : se execută conform indicaţiilor din lucrările noastre anterioare.

Experimentul s-a desfăşurat în felul următor :

S-au pus 100—125 de ouă în soluţie de oxiflavil şi, în acelaşi timp, s-a pus acelaşi număr de ouă în apă potabilă, drept martor. Din soluţia de bază de 1 cg% s-au făcut următoarele diluţii : 10 mg oxiflavil ‰ ; 6 mg‰ ; 4 mg‰ ; 2 mg‰ şi 1 mg‰. În aceste soluţii s-au făcut expuneri continue.

Rezultă că oxiflavilul inhibează apariţia mormolocilor din ouă în raport cu concentraţia.

Experimentul pe mormoloci adulţi. La concentraţia de 10 mg oxiflavil ‰ şi 6 mg‰, mormolocii nu rezistă dacă soluţia este proaspătă. La concentraţii mai mici,

descrescînde, de 4 mg‰, 2 mg‰ și 1 mg‰, pe măsură ce concentrația scade toleranța crește, iar la concentrații foarte mici, mormolocii rezistă, depășind stadiul de metamorfozare. Observațiile pe mormoloci de broască pledează pentru o acțiune toxică

Tabelul V

Apariția mormolocilor din ouă

Martor		Probă		
	Concentrație 10–6 mg ‰	4 mg ‰	2 mg ‰	1 mg ‰
98%	—	20%	55%	83%

evidentă, atunci cînd concentrația oxiflavilului crește în mediul de viață al acestor viețuitoare acvatice. Menționăm că soluțiile în care se expun mormolocii trebuie să fie proaspete, deoarece oxiflavilul dizolvat în apă potabilă se modifică într-un timp relativ scurt, iar acțiunea toxică a substanței scade. Am putut constata că oxiflavilul se hidrolizează cu ușurință, chiar în apă potabilă sau în soluții foarte slab alcaline; modificările au fost urmărite cu cromatografia pe strat subțire. În soluție de apă distilată apare un singur spot, care migrează ușor; în soluție cu apă potabilă sau cu soluții foarte diluate de bicarbonat de sodiu se obțin două spoturi, unul care rămîne nemigrat la start și altul migrat către front, ambele dau aceeași reacție calitativă. Cu timpul, soluția păstrată 2—3 ore—24 de ore nu mai prezintă decît spotul de la start. În soluție foarte slabă de acid clorhidric se obține un spot pronunțat migrat și un foarte slab spot la start. De aici am tras concluzia că în condițiile dizolvării, oxiflavilul se hidrolizează la nivelul esteric; spotul migrat reprezintă oxiflavilul, iar stratul de la start forma acidă; această formă pare să fie mult mai puțin activă toxic decît forma esterică. Modificarea oxiflavilului coincide cu acțiunea scăzută după un scurt interval de timp a soluției. Observația privind creșterea toleranței mormolocilor la soluția învechită își are explicația în această hidroliză, forma esterică a acestei substanțe fiind necesară pentru o activitate toxică mai ridicată. În consecință, modificările oxiflavilului petrecîndu-se destul de rapid, efectele lor secundare toxice de inhibiție scad și ele în același timp.

CONCLUZII

Urmărind toxicitatea oxiflavilului în experiment pe șoareci și șobolani, pe mormoloci și embrion, constatăm că dozele mici de oxiflavil, care merg descrescînd, au o influență secundară care se poate considera ca o acțiune biologică incertă.

Prin administrarea orală, absorbția este foarte mică, astfel fiind puțin probabil să se realizeze o concentrație mare la om, care să aibă influențe negative pronunțate. Dar, administrarea orală la șoareci în doze succesive, deși nu provoacă moartea animalelor și nici modificări în greutate, influențează suprarenalele și splina. Administrarea oxiflavilului în cantități mai mari nu produce modificări la nivelul ficatului.

Totuși, nu trebuie să neglijăm eventualele alte aspecte ale oxiflavilului încă necercetate, legate de inhibiția pe care o prezintă concentrațiile foarte mici ajunse direct la nivelul anumitor formațiuni biologice, care ar putea să provoace inhibiția sau întîrzierea proceselor metabolice la nivelul respectiv (ouă, embrion, gestație).

Deocamdată putem aprecia această acțiune ca fiind negativă sau pozitivă, ea necesită verificări legate de aspecte noi ale investigațiilor.

BIBLIOGRAFIE

1. BABIN M. M., BEAVIEAUX, BIRABEN, CONSTON — *Presse méd.*, 1960, vol. 68, nr. 1, p. 21.
2. HAIS I. M., MACEK K. — Cromatografie pe hîrtie, Ed. tehnică, București, 1961 (capitolul flavone).

3. HEYLEY A. A. — *Analist*, 1957, vol. 82, p. 286.
4. LITCHFIELD J. T. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1949, vol. 97, p. 399.
5. LITCHFIELD J. T., WILCOXON F. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1949, vol. 96, p. 99.
6. P. DA. RE., COLLEONI A., SETNIKAR I. — *Farmaco, Ed. sci.*, 1958, vol. 13, fasc 8, p. 561.
7. *** — Produse farmaceutice româneşti, Ed. medicală, Bucureşti, 1964, p. 306.
8. ROE I. R., KUETHER C. A. — *J. biol. Chem.*, 1943, vol. 147, p. 399.
9. SETNIKAR I., ZANOLINI T. — *Farmaco, Ed. sci.*, 1956, vol. 11, fasc. 10, p. 855.
10. ZLATKIS I., ZAK N., BOILE W. — *J. Lab. clin. Med.*, 1953, vol. 41, p. 486.

Articol intrat în redacţie la 6.XI.1965.

Indicele de clasificare : 615.9:547.814.5

RÉSUMÉ

V. Galea, Maria Arieşan, N. Preda, Cornelia Tărmure — RECHERCHES TOXICOLOGIQUES SUR L'OXYFLAVIL

On présente les résultats de l'expérience effectuée sur des souris blanches 30 jours durant, avec des doses totales de 500—1500 mg/kilocorps/jour. Ces résultats démontrent une absorption réduite ainsi qu'une grande tolérance à l'égard de cette substance. Des modifications ne se produisent que dans les capsules surrénales, dont le poids augmente au double, et dans la rate, qui diminue environ à la moitié.

Chez les rats, l'intoxication pendant une brève période de 135 jours n'engendre pas des modifications évidents comparativement aux témoins.

Les résultats obtenus sur des oeufs de grenouille *Rana Temporaria,* sur des têtards de grenouille ainsi que sur l'embryon de poule montrent une action inhibitrice des concentrations réduites d'„Oxyflavil" sur la formation et le développement des embryons.

SUMMARY

V. Galea, Maria Arieşan, N. Preda, Cornelia Tărmure — TOXICOLOGICAL STUDIES ON OXYFLAVILE

The results of the subchrinic experiment are presentes, carried out in white mice for 30 dyas, in a total dose of 500—1500 mg/per kg of body weight/per day, showing that the absorption of this substance is low and the tolerance high. The only alterations found were in the adrenals, which doubled their weight and in the spleen whose weight falls to approximately half.

Intoxication of rats for a short period of 135 days did not show significant alterations, as compared with controls.

The results of investigations carried out in eggs from *Rana Temporaria* and chick embryo shows an inhibitory action on formation and development of embryos, even in small concentrations.

ZUSAMMENFASSUNG

V. Galea, Maria Arieşan, N. Preda, Cornelia Tărmure — TOXIKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN AN OXYFLAVIL

Es werden die Ergebnisse eines subchronischen Versuches aufgezeigt, der an weißen Mäusen während 30 Tagen mit Gesamtdosen von 500—1500 mg/Körperkilo/Tag durchgeführt wurde, aus dem eine geringe Absorption und hohe Toleranz gegenüber diesem Präparat hervorgeht. Veränderungen treten nur an den Nebennieren, deren Gewicht sich verdoppelt, und an der Milz auf, die auf etwa die Hälfte zurückgeht.

Eine Vergiftung von Ratten in einem kurzen Zeitraum von 135 Tagen zeigt keine deutlich zu Tage tretenden Veränderungen im Vergleich zu den Kontrolltieren.

Die Versuche an Froscheiern von *Rana temporaria,* an Kaulquappen und Hühnerembryonen zeigen eine Hemmwirkung auf die Bildung und Entwicklung der Embryonen bei geringen Oxyflavilkonzentrationen.

РЕЗЮМЕ

В. Галя, Мария Ариешан, Н. Преда, Корнелия Цэрмуре — ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСКИФЛАВИЛА

В статье сообщаются результаты продолжавшегося 30 дней субхронического опыта, осуществленного на белых мышах, с использованием для каждой мыши общей дозы 500—1500 мг/кг веса тела (ежедневно). Из этих опытов можно заключить о небольшой всасываемости оксифлавила, а также и о большой его переносимости этими животными. Были отмечены только изменения надпочечных капсул, вес которых удвоился, а также и изменения селезенки, вес которой снижался на половину.

Интоксикация крыс этим препаратом в течение короткого периода, равного 135 дням, не дала выраженных изменений по сравнению с контрольными животными.

Результаты, полученные на яйцах лягушки, на головастиках, а также на курином зародыше, указали на тормозящее действие оксифлавила в связи с образованием и развитием эмбрионов при небольших концентрациях оксифлавила.

FARMACIA
vol. XIV, nr. 4, anul 1966

Contribuţii la studiul analitic al derivaţilor metoxilaţi ai cvercetolului

Nota a III-a – **Determinarea izoramnetolului în produsele vegetale**

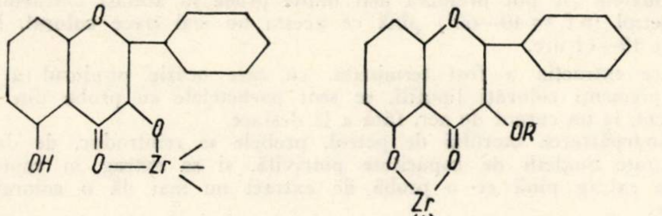
E. GRIGORESCU

Laboratorul de farmacognozie al Facultăţii de farmacie, Iaşi

Într-o lucrare anterioară (1), am făcut cunoscute cercetările noastre în legătură cu elaborarea unei metode de dozare a izoramnetolului, metodă bazată pe proprietatea acestui flavonol de a da chelaţi intens coloraţi în galben cu ionii de zirconiu.

Natura complecşilor rezultaţi diferă după oxidrilul cu care a fost stabilită legătura chelatică.

Astfel, complexul stabilit de oxidrilul din poziţia 3 (I) este mai rezistent faţă de alţi agenţi complexanţi şi prezintă o extincţie maximă în jurul lungimii de undă de 470 mμ, diferită de cea a complexului stabilit cu ajutorul oxidrilului din poziţia 5 (II).

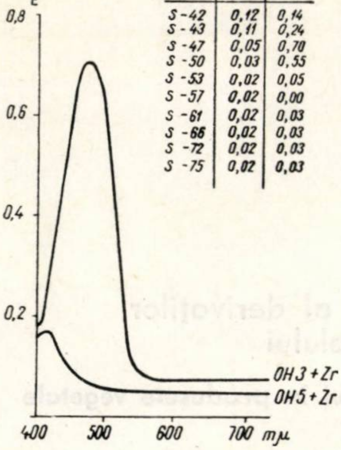


I   II

Poziţia orto conferă o stabilitate mai mare complexului format decît poziţia peri (2).

În prezenţa acidului citric, complexul de forma II este distrus, avînd drept rezultat dispariţia coloraţiei galbene, în timp ce complexul I rămîne nealterat. Acest fenomen i-a permis lui Hörhammer (3) să stabilească o metodă de dozare a cvercetolului în prezenţa glicozidelor sale la oxidrilul din poziţia 3.

Deoarece, aşa cum se vede din figura 1, noi am constatat că în cazul izoramnetolului, la folosirea filtrului spectral S.47, există o diferenţă mare între extincţiile celor două tipuri de complecşi, am procedat la elaborarea unei metode de dozare a izoramnetolului şi a glicozidelor sale în produsele vegetale, fără a mai folosi acidul citric, ca în cazul metodei lui Hörhammer, pentru cvercetol.



F	Eg	EA
S-42	0,12	0,14
S-43	0,11	0,24
S-47	0,05	0,70
S-50	0,03	0,55
S-53	0,02	0,05
S-57	0,02	0,00
S-61	0,02	0,03
S-66	0,02	0,03
S-72	0,02	0,03
S-75	0,02	0,03

Fig. 1. — Curba tipică de culoare a complecşilor izoramnetolului şi ai 3-glicozidelor sale cu ionul zirconiu F = filtrul spectral ; E_G = extincţia pentru glicozide ; E_A = extinţia pentru aglicon.

În vederea aplicării metodei la determinarea izoramnetolului liber sau legat glicozidic, în produsele vegetale, am procedat mai întîi la degresarea produselor, pentru a preîntîmpina eventuala interferare a reacţiei de culoare, de către alţi compuşi existenţi în plante. Deoarece am constatat că cloroformul şi eterul etilic dizolvă o parte din izoramnetolul liber, am efectuat degresarea cu ajutorul eterului de petrol.

Extracţia flavonelor din produsul vegetal s-a făcut cu ajutorul metanolului. Determinînd apoi extincţia extractului metanolic, tratat cu săruri de zirconiu, înainte şi după hidroliză, se poate calcula, prin diferenţă, conţinutul în izoramnetol liber şi glicozidat.

DATE EXPERIMENTALE

A. *Metodă fotocolorimetrică pentru dozarea izoramnetolului în produsele vegetale*

Pentru determinarea, atît a flavonului liber, cît şi a glicozidelor sale, se foloseşte aceeaşi probă de produs vegetal.

Din aceasta, se cîntăresc la balanţa analitică cantităţile cuprinse între 1 şi 2 g şi se împachetează în pliculeţe de hîrtie de filtru. Pacheţelele se aduc în extractorul unui aparat Soxleth (se pot prelucra mai multe probe în acelaşi extractor) şi se extrag cu eter de petrol (p.f. = 40—60°) pînă ce acesta nu mai trece colorat. Degresarea durează în medie 10—12 ore.

După ce extracţia a fost terminată, cu care ocazie produsul a fost debarasat de lipide şi pigmenţi coloraţi lipofili, se scot pacheţelele cu proba din extractor şi se usucă de solvent, la un curent de aer, fără a le desface.

După îndepărtarea eterului de petrol, probele se reintroduc, de data aceasta separat, în aparate Soxleth de capacitate potrivită, şi se extrag în continuare cu metanol pur. Se extrag pînă ce o probă de extract nu mai dă o coloraţie galbenă cu soluţii alcaline.

Se aduce extractul cantitativ într-un balon cotat de 100 ml, se spală balonul de extracţie cu metanol curat, încălzind uşor baia de apă ; de asemenea pîlnia prin care s-a făcut transversarea, ca şi gîtul balonului cotat, după care se completează la semn cu metanol pur.

Aceasta constituie soluţia extractivă a probei de analizat, pe care o notăm cu litera A.

1. *Determinarea izoramnetolului liber*

Un volum din soluţia A, exact măsurat şi care variază în funcţie de concentraţia izoramnetolului în produsul de analizat, se pipetează într-un balon cotat de 10 ml, se adaugă 1 ml soluţie metanolică 0,5% de nitrat de zirconiu şi se completează

la semn. După 45 de minute, se fotometrează (fotometrul I.O.R. sau Pulfrich), în cuva de 1 cm şi folosind filtrul spectral S. 47.

Proba martor se prepară în cantităţi identice, însă fără a adăuga soluţia de sare de zirconiu.

Măsurînd extincţia, în condiţiile de mai sus, se determină cantitatea de izoramnetol liber, în produsul de analizat, interpolînd direct pe curba etalon (1) sau folosind formula următoare :

$$\text{g izoramnetol } \% = \frac{E \cdot G_1}{100\, E_1 \cdot a \cdot n}$$

în care :

E = extincţia citită la fotometru ;

E_1 = extincţia apropiată celei citite, de pe curba etalon ;

G_1 = cantitatea de izoramnetol în micograme, corespunzătoare lui E_1 ;

a = greutatea în grame a probei analizate ;

n = numărul de ml din soluţia A.

Calcularea conţinutului în izoramnetol se mai poate face şi cu ajutorul formulei :

$$\text{mg izoramnetol } \% = \frac{E}{Ec}$$

în care :

E = extincţia citită la fotometru ;

Ec = coeficientul de extincţie procentual.

Coeficientul de extincţie procentual, care este exprimat prin raportul dintre valoarea extincţiei, citită la fotometru, şi concentraţia în mg% a soluţiei respective, s-a determinat cu ajutorul datelor din tabelul I.

Valoarea medie a coeficientului de extincţie este 0,682 ± 0,005 7.

Metoda se poate adapta şi la cantităţi foarte reduse de material vegetal (cîteva frunze sau cîteva fructe), cîntărind probe de 0,1—0,2 g, efectuînd extracţiile într-un microextractor şi aducînd volumul soluţiei A la 10 ml.

Tabelul I

Valorile coeficientului de extincţie procentual pentru curba-etalon a izoramnetolului

Nr. crt.	Concentraţie mg %	E	Coeficientul de extincţie
1	0,2	0,13	0,665
2	0,4	0,27	0,685
3	0,6	0,41	0,685
4	0,8	0,55	0,686
5	1,0	0,69	0,685
6	1,2	0,82	0,686

2. *Determinarea izoramnetolului glicozidic*

Deoarece izoramnetolul se găseşte în produsele vegetale, mai ales legat sub formă glicozidică la oxidrilul din poziţia 3, pentru determinarea sa integrală este necesară hidroliza, care să pună în libertate acest oxidril.

În cadrul metodei elaborate de noi, pentru hidroliză, se prelevează probe din soluţia A — în volume proporţionale cu concentraţia în izoramnetol (noi am folosit frecvent 1 ml), ce se aduc într-un balon piriform de 15 ml şi acesta se ţine în baia de apă în fierbere pînă la îndepărtarea totală a metanolului. Peste reziduu se adaugă 1 ml acid clorhidric 5%, se adaptează balonului un refrigerent de aer şi se ţine în continuare în baia de apă, timp de 15 minute.

Se detaşează refrigerentul de aer şi peste lichidul de reacţie din balon se adaugă 4 ml metanol. Se încălzeşte pînă ce metanolul începe să intre în fierbere, se lasă să se răcească puţin şi se traversează cantitativ într-un balon cotat de 10 ml, cu porţiuni mici de metanol pur. Se pipetează apoi în balonul cotat 1 ml din soluţia nitrat de zirconiu, se completează la semn cu metanol şi se agită bine pentru omogenizare.

Proba martor, ca şi celelalte operaţiuni se efectuează în condiţiile stabilite mai sus. Valoarea de izoramnetol aflată reprezintă izoramnetolul total din produs, din care scăzînd izoramnetolul liber, se obţine valoarea corespunzătoare glicozidelor, conform relaţiei : IR total — IR liber = IR glicozidic.

B. *Observaţii în legătură cu aplicarea metodei de dozare a izoramnetolului în produse de origine vegetală*

Experimentînd metoda elaborată pe unele produse vegetale, constituite în special din părţile verzi ale plantei (frunze de *Hippophae rhamnoides, Herba herniariae)*, am constatat următorul fenomen : la adăugarea soluţiei de sare de zirconiu extractului supus hidrolizei, se produce un precipitat galben care se depune pe fundul balonului cotat, soluţia supernatantă fiind foarte puţin colorată în galben. La măsurarea extincţiei se obţin valori inferioare celor corespunzătoare izoramnetolului liber.

Precipitatul galben poate fi alcătuit din hidroxid de zirconiu, care a fixat prin absorbţie complexul colorat, sub forma unor lacuri (4) sau se datoreşte unor corpuri ce au luat naştere în timpul hidrolizei şi care fixează nitratul de zirconiu în combinaţii insolubile.

Ca atare s-a ivit necesitatea purificării extractelor metanolice din produsele de analizat, în vederea determinării lor prin metoda elaborată de noi.

În acest scop, am recurs la cromatografia pe hîrtie, folosind un procedeu de lucru stabilit anterior (5). Prin acest procedeu se separă rapid, sub forma unui singur spot, toate glicozidele flavonice existente în produs. Eluînd spotul respectiv cu ajutorul metanolului, se obţine o soluţie ce conţine numai flavonozidele şi care nu mai precipită la adăugarea nitratului de zirconiu.

Purificarea extractelor metanolice cu ajutorul cromatografiei pe hîrtie

Pe bucăţi de hîrtie cromatografică SS. 20 436, de dimensiuni 18 × 18 cm, se pipetează exact spoturi — semicirculare, la distanţă de 1,5 de centrul hîrtiei, în volume proporţionale cu concentraţia flavonozidelor din soluţia extractivă (de regulă am folosit 0,5 sau 1 ml pentru fiecare spot). Se montează în cutii Petri, cu diametrul de 15 cm şi se developează cu amestecul de solvenţi metanol-acid acetic-apă (4:0,25:6). Timpul de developare este de aproximativ o oră.

Se usucă cromatograma mai întîi la aer, apoi la termostat la 30—40°, după care la lampa de cuarţ se conturează cu un creion spoturile colorate în brun.

Se decupează spoturile conturate şi se taie în fragmente mici de 3—5 mm. Se introduc într-un balon piriform de 15 ml şi se refluxează 15 minute cu 5—6 ml metanol, pe baia de apă în fierbere.

După trecerea celor 15 minute, se trece cantitativ într-un alt balon piriform, de aceleaşi dimensiuni, se spală gîtul primului balon cu grijă, cu metanol curat şi se continuă extracţia încă 15 minute cu 5 ml metanol. Se mai repetă aceeaşi operaţie încă o dată.

Metanolul cu care s-a făcut extracţia fragmentelor de hîrtie de filtru, în cel de-al doilea balon piriform, se îndepărtează prin distilare pe baia de apă.

După îndepărtarea şi a ultimei porţiuni de metanol, folosit la extragerea hîrtiei de filtru, se adaugă, peste reziduul rămas, 1 ml acid clorhidric 5% şi se continuă metoda de determinare, urmînd tehnica descrisă anterior, fără a se mai produce o precipitare la adăugarea soluţiei de nitrat de zirconiu.

Soluţia martor se prepară dintr-o probă cromatografiată eluată şi hidrolizată în mod identic, în mod frecvent spotul geamăn de pe cromatogramă, fără însă a mai trata şi cu soluţie de nitrat de zirconiu. La calcularea conţinutului în izoramnetol „n" din formulă este egal cu numărul de mililitri pipetaţi pe cromatogramă, iar valoarea obţinută reprezintă izoramnetolul glicozidic şi nu izoramnetol total, ca în cazul anterior.

CONCLUZII

1. Am elaborat un procedeu pentru determinarea cantitativă a izoramnetolului în produsele de origine vegetală.

2. Metoda permite determinarea, atît a izoramnetolului liber, cît şi a celui legat glicozidic, aflate în prezenţă şi pe aceeaşi probă de produs.

3. Pentru a preîntîmpina interferarea reacţiei de culoare, de către alţi corpi capabili de a reacţiona cu ionul zirconiu, am stabilit un procedeu de purificare a soluţiilor extractive, cu ajutorul cromatografiei pe hîrie.

BIBLIOGRAFIE

1. GRIGORESCU E. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, nr. 11, p. 49.
2. CONSTANTINESCU D. GR., OȚELEANU RODICA — *Farmacia (Buc.)*, 1956, nr. 4, p. 397.
3. HÖRHAMMER L., HÄNSEL R. — *Arch. pharm.*, 1951, vol. 284, p. 276.
4. FEIGL F. — Spot-test în organic analysis, ed. a V-a, 1958, p. 193.
5. GRIGORESCU E. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, nr. 10, p. 353.

Articol intrat în redacție la 8.XI.1965.

Indicele de clasificare: 547.972.36

RECENZII

TOXICOLOGIE

Prof. **N. I. Ioanid**

Ed. didactică și pedagogică, București

Lucrarea prezentată în aproape 400 de pagini este alcătuită dintr-o parte generală și una specială.

În partea generală (76 de pagini) autorul definește otrava, face clasificarea otrăvurilor, arată condițiile care pot modifica acțiunea toxică, mecanismul de acțiune al otrăvurilor, simptome, principiile generale în tratamentul otrăvirilor acute și profilaxia intoxicațiilor.

În spațiul limitat pentru aceste noțiuni generale, autorul, cu mult spirit critic, a știut să aleagă esențialul, reușind să prezinte cele mai noi aspecte ale problemelor și toate noțiunile strict necesare înțelegerii părții speciale a manualului.

Partea specială a lucrării prezintă diferitele otrăvuri clasificate după natura lor fizico-chimică.

În primul capitol sînt discutați toxicii gazoși și volatili, fiecare substanță constituind o mică monografie, dezvoltată mai mult sau mai puțin, ținîndu-se seama de importanța substanței și de utilizarea ei în practica medicală, industrie etc.

Capitolul al doilea este consacrat otrăvurilor minerale, arătîndu-se modul în care aceste substanțe pot fi izolate.

Capitolul al treilea prezintă toxicitatea radioelementelor naturale și artificiale. Fără să se dea o dezvoltare prea mare acestui capitol, autorul reușește să redea noțiunile esențiale privitoare la accidentele provocate de substanțele radioactive, căile de pătrundere a lor în organism, expertiza toxicologică a izotopilor radioactivi și protecția contra radiațiilor.

Capitolul al patrulea privește otrăvurile de natură organică, urmat de importantul capitol consacrat alcaloizilor.

Lucrarea se termină cu toxicologia maselor plastice și pesticidelor.

Manualul prezentat de prof. Ioanid, deși este adresat în special studenților Facultății de farmacie, este o lucrare foarte valoroasă pentru toxicologi, medici, chimiști și farmaciști absolvenți care lucrează în oficină, industrie sau laboratoare de control.

Valoarea acestei cărți este datorită competenței deosebite a autorului, care a reușit să aleagă, dintr-un material vast, esențialul.

Meritul acestei prezentări nu este întîmplător, fiindcă nu sîntem în fața unui material compilat din diferite tratate și redat într-o formă didactică. Sîntem în fața unei cărți vii, în fața unor adevăruri pe care autorul le trăiește de patru decenii. În tot acest timp, prof. Ioanid, cel mai reprezentativ cercetător în domeniul toxicologiei românești, nu a activat numai ca om de știință și de catedră, ci concomitent a fost și este chimist legist în slujba justiției. În această calitate, a fost pus în fața a numeroase

probleme de otrăviri intenţionate, neintenţionate sau criminale, în care concluziile date de el aveau nu numai importanţă ştiinţifică, ci şi consecinţe de drept penal, deci sociale.

Pe lîngă meritul că această carte este o lucrare trăită, are şi marea calitate de a fi foarte sistematic şi clar prezentată. Omogenitatea cu care sînt prezentate numeroasele monografii, alegerea celor mai precise şi comode metode fac din acest manual pentru studenţi o carte foarte didactică, iar pentru cei ce o vor consulta un îndreptar preţios.

Stilul este foarte clar, iconografia bogată, prezentarea tehnică în condiţii ireproşabile.

Putem spune că este una din cele mai bune cărţi editate de Ministerul Învăţămîntului.

Prof. *Gh. Niculescu*

VITAMINE. CHEMIE UND BIOCHEMIE (VITAMINE. CHIMIE ŞI BIOCHIMIE)

Sub redactia lui **Jiri Fragner**

vol. II, Ed. Gustov
Fischer, Jena, 1965, 772 p.

Cel de-al doilea volum al lucrării cuprinde continuarea părţii speciale în care sînt descrise vitaminele şi produşii înrudiţi. Lucrarea este concepută ca o monografie, intenţiile didactice fiind mai puţin însemnate. Cu toate acestea, materialul poate servi cadrelor didactice sau studenţilor ca ghid pentru orientarea în cele mai importante probleme ale domeniului vitaminelor. Fiecare capitol este prevăzut cu indicaţii bibliografice numeroase, care însă se referă la probleme dezbătute, în text existînd trimiterile necesare. Cele 11 capitole cuprind : acidul folic, inozita, grupul vitaminelor K, acidul nicotinic, acidul pantotenic, piridoxina, riboflavina, tiamina, tocoferolul etc. Ultimul capitol este consacrat unor factori exogeni mai puţin cunoscuţi şi care au fost mai puţin studiaţi din punctul de vedere al activităţii vitaminice. Autorii pun accent pe noile descoperiri şi caută să sublinieze direcţiile de dezvoltare ulterioară a diferitelor grupe de vitamine. În lucrare este inclusă literatura pînă în anul 1962. Prezentarea unor capitole referitoare la unii compuşi importanţi care au un caracter asemănător cu vitaminele propriu-zise, cum sînt : acizii graşi esenţiali, bioflavonoidele, colina, inozita, întregesc materialul, fără a-i diminua unitatea sau sistematizarea.

Cartea se adresează chimiştilor, biochimiştilor, farmaciştilor, medicilor, chimiştilor care lucrează în alimentaţie sau în agricultură. Textul este uşor accesibil, datorită eforturilor depuse de autori pentru prezentarea clară şi sistematică a materialului. Numeroase scheme şi tabele înlesnesc aprofundarea cunoştinţelor expuse. Prezentarea grafică este la înălţime şi face cinste editurii.

M. Portărescu

FARMACIA
vol. XIV, nr. 4, anul 1966

Studiu privind valorificarea unor specii ale genului *Artemisia* ca sursă de chamazulenă

Nota a V-a – **Dinamica de acumulare a precursorilor azulenci în** Artemisia absinthium **L.**

LIA SOMMER, RODICA GĂLĂŞANU-BALTAZAR, S. FORSTNER

Lucrare efectuată în laboratorul de farmacognozie,
Facultatea de farmacie din Bucureşti

În cadrul unui studiu anterior, am putut preciza că vîrfurile înflorite ale pelinului indigen, *Herba absinthii*, constituie o importantă sursă de chamazulenă (1).

Produsul vegetal *Herba absinthii* este, în prezent, obţinut la noi prin colectare, *Artemisia absinthium* L. fiind un element floristic răspîndit pe întregul teritoriu al ţării (2).

Timpul de colectare indicat, ţinîndu-se seamă de felul organului vegetal şi de principiile sale active, respectiv principiile amare, datorită cărora se utilizează încă în prezent *Herba absinthii*, este perioada iunie—august (3, 4).

Lucrarea de faţă abordează unele aspecte legate de condiţiile de colectare şi valorificare a unor produse vegetale de calitate corespunzătoare, criteriul aprecierii acesteia fiind conţinutul în chamazulenă în planta producătoare *Artemisia absinthium* L.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

a) Variaţia stadială a conţinutului în proazulene din organele plantei *Artemisia absinthium* L.

Material şi metodă

Materialul vegetal care a constituit obiectul acestui studiu a fost colectat de pe aceleaşi exemplare, dintr-un pîlc din pădurea Pustnicul (Raionul Brăneşti, Regiunea Bucureşti), în perioada mai—noiembrie, între orele 12 şi 13. Uscarea a fost făcută pentru toate produsele în aceleaşi condiţii, respectiv la temperatura camerei (18—22°), în strat subţire, timp de o săptămînă, umiditatea acestora a fost cuprinsă între 12 şi 14%.

Extragerea chamazulenei am efectuat-o după metoda preconizată de Herout (5), din cîte patru loturi de 10 g produs vegetal uscat, iar determinarea cantitativă prin metoda colorimetrică (1). Rezultatele acestui studiu sînt prezentate în tabelul I şi fig. 1.

Tabelul I

Data colectării	Organul vegetal	Chamazulenă (mg %)
5.V.	Rădăcină	—
	Frunze bazilare	143,75
2.VI.	Partea supraterestră neînflorită	116,67
	Frunze bazilare (rest)	80
29.VII.	Inflorescenţă	191,5
	Partea supraterestră înflorită	232,5
25.VIII.	Partea supraterestră (începutul fructificării)	101,25
20.IX.	Frunze bazilare	150
	Partea supraterestră fructificată	33,5
	Fructe nemature	91
29.X.	Frunze bazilare	117,5
	Partea supraterestră fructificată	29,5
	Fructe mature	—
15.XI.	Fructe bazilare	157
	Partea supraterestră (uscată)	13,5
	Rădăcina	—

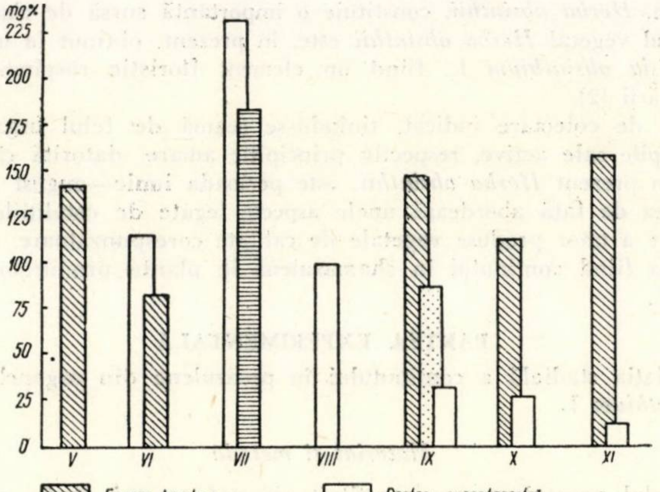


Fig. 1

Rezultă, din cele prezentate în tabelul I şi figura I că frunzele bazilare de primăvară şi de toamnă, cît şi partea supraterestră înflorită reprezintă organele în care se acumulează precursorii azulenici. Frunzele bazilare de primăvară şi de toamnă, organe ce preced apariţia tulpinii florifere sau o succed, preiau

conţinutul integral de substanţe proazulenogene, în perioada în care tulpina floriferă nu s-a dezvoltat încă sau în urma perioadei ei de vegetaţie (fig. 2).

Rădăcina de *Artemisia absinthium*, cît şi fructele mature sînt lipsite de precursori azulenici, iar partea supraterestră atinge conţinutul maxim în perioada de înflorire.

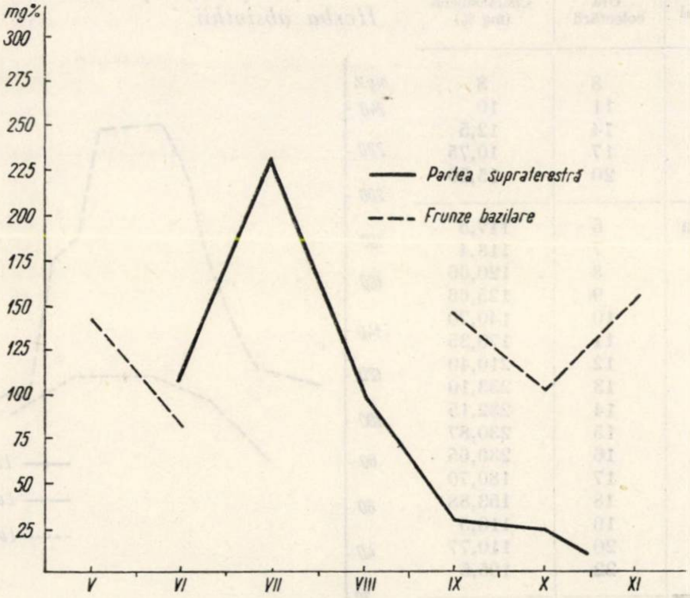


Fig. 2

Observaţiile noastre cu privire la acumularea de precursori azulenici în partea supraterestră de pelin concordă cu cele făcute de Kucëra (6), care, urmărind variaţia conţinutului de proazulene în decursul perioadei de vegetaţie în pelinul cultivat, a precizat că valoarea maximă este atinsă în timpul înfloririi şi la începutul ei.

Remarcabil este, totodată, conţinutul relativ ridicat de chamazulenă din frunzele bazilare de primăvară şi de toamnă. Acestea pot constitui o materie primă importantă pentru obţinerea de chamazulenă.

b) Variaţia diurnală a conţinutului în proazulene în partea supraterestră a plantei *Artemisia absinthium* L.

Material şi metodă

Produsul vegetal utilizat în acest scop a fost colectat în oraşul Piteşti (Regiunea Argeş), lotul I (10.VII.1963) ; pădurea Pustincul (Raionul Brăneşti, Regiunea Bucureşti), lotul al II-lea (25.VII.1963) şi satul Băneasa (Regiunea Bucureşti), lotul al III-lea (27.VII.1963), în condiţiile descrise în capitolul a. Metoda de extragere şi dozare indicată mai sus.

Tabelul II redă valorile în chamazulenă din produsele vegetale colectate între orele 8 şi 20 (loturile I şi al III-lea) şi 6 şi 22 (lotul al II-lea).

Determinările efectuate de noi confirmă rezultatele obţinute de Kucëra (6) cu privire la acumularea diurnală de compuşi proazulenici. Într-adevăr, se observă o creştere a cantităţii acestora între orele 12 şi 14, cînd se atinge o valoare

maximă în jurul orei 14, după care conţinutul urmează o linie descendentă. Totuşi, atît din datele menţionate în literatură, cît şi din cele rezultate experimental din studiul lotului I, apar unele devieri cu privire la acumularea maximă şi minimă a proazulenelor în timpul unei zile (fig. 3).

Tabelul II

Materialul vegetal	Ora colectării	Chamazulenă (mg %)
Lotul I	8	8
	11	10
	14	12,5
	17	10,75
	20	15,50
Lotul al II-lea	6	117,5
	7	118,4
	8	120,66
	9	125,66
	10	140,70
	11	170,35
	12	210,40
	13	233,10
	14	232,15
	15	230,87
	16	230,65
	17	180,70
	18	153,88
	19	110,5
	20	110,77
	22	105,5
Lotul al III-lea	8	80,5
	11	110,66
	14	120,75
	17	120,10
	20	103,5

c) Repartiția precursorilor azulenici în *Herba absinthii.*

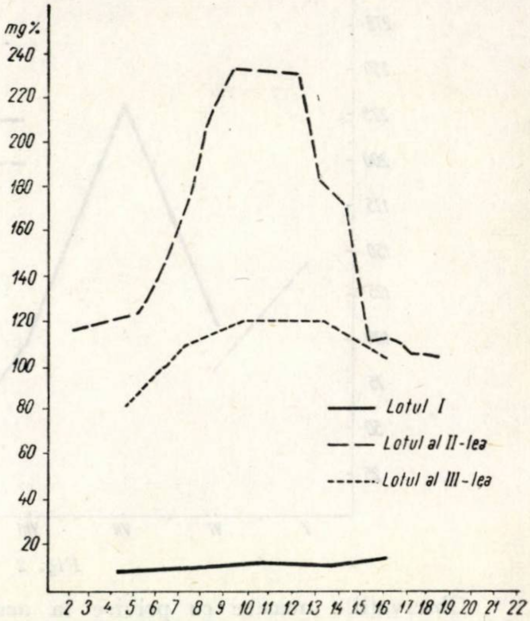


Fig. 3

În această parte a studiului, am urmărit să dăm un răspuns întrebării dacă proazulenele se găsesc în uleiul volatil sau în întreaga parte supraterestră a pelinului.

Material și metodă

Am studiat şase loturi de *Herba absinthii,* originare din diferite regiuni din ţară, colectate în perioada iulie—august. Condiţionarea acestora a fost efectuată după procedeele descrise la capitolul a.

Fiecare lot a fost împărţit în două, iar din fiecare jumătate am pregătit cîte trei probe de 10 g. Probele din prima jumătate le-am utilizat pentru dozarea uleiului volatil şi, în continuare, a chamazulenei din produsul epuizat de ulei volatil, iar cele din a doua jumătate pentru dozarea chamazulenei. Extragerea şi dozarea uleiului volatil au fost efectuate după procedeul din F.R. ed. a VII-a (7), iar a chamazulenei după metodele descrise la capitolul a.

Valorile rezultate sînt redate în tabelul III.

Din datele prezentate în tabelul III, rezultă că proazulenele din *Herba absinthii* se găsesc atît în uleiul volatil, cît şi în afara acestuia. Din cantitatea

Tabelul III

Nr. crt.	Originea produsului	Ulei volatil (g %)	Chamazulena (mg %) Produs vegetal neepuizat de ulei volatil	Produs vegetal epuizat de ulei volatil	Ulei volatil	Chamazulena din ulei volatil/100 g chamazulenă
1	Moara Domnească (Regiunea București)	0,5	27,5	19,5	8	29
2	Onești (regiunea Bacău)	0,2	19,95	9,5	10,45	52,5
3	Gura Văii (Turnu Severin, Regiunea Oltenia)	0,6	13,33	10	3,33	25
4	Dealul Melcilor (Regiunea Brașov)	0,4	24,37	23,12	1,25	5,1
5	Băile Herculane (Regiunea Banat)	0,5	8	5	3	37,5
6	Comerț	0,3	62,5	15	47,5	76

totală de chamazulenă din *Herba absinthii*, partea ce provine din uleiul volatil ocupă un volum variabil. Din datele celor șase loturi cercetate, cantitatea de chamuzulenă din uleiul volatil variază în limite mari, însumînd ~ 5,1—76% din totalul de chamazulenă din produsele vegetale studiate.

Este semnificativ faptul că nu am putut stabili o dependență între cantitatea de ulei volatil din produsul vegetal și conținutul în chamazulenă. De pildă, cantitatea de 0,6 g% ulei volatil nu contribuie decît cu ~ 25% la conținutul global de chamazulenă din produsul vegetal, colectat în una din regiuni, în timp ce lotul cu 0,2 g% ulei volatil conține chamazulenă, din care 52,4% provine din ulei volatil.

d) Valorificarea unei plante medicinale este condiționată, în afară de utilizarea ei terapeutică, și de eficiența ei economică.

Abundența materiei prime vegetale, conținutul relativ ridicat în chamazulenă, metoda ei de extragere accesibilă, avantajoasă sub aspect material, sînt, desigur, factori importanți ce condiționează rentabilitatea exploatării pelinului indigen ca sursă de chamazulenă

Studiul acestor condiții implică încă elucidarea și a altor probleme. Una dintre acestea este precizarea raportului : cantitatea de fracțiune distilată, respectiv concentratul azulenic ce se obține în procesul de extragere preconizat/cantitatea de chamazulenă pe care o conține.

Material și metodă

Acest studiu a fost realizat pe produse vegetale din comerț (umiditatea 13%). Extragerea chamazulenei am efectuat-o după metoda descrisă la capitolul a. Concentratul azulenic obținut prin distilare în soluție benzenică a fost adus la sicitate

și determinat cantitativ prin cîntărire directă, iar dozarea chamazulenei prin metoda colorimetrică (1, 5).

Din fiecare lot de produs vegetal am urmărit fracțiunea distilată nepurificată, brută, cît și aceea pe care am purificat-o prin cromatografie pe coloană de Al_2O_3 după Brockmann și eluare cu benzen.

Tabelul IV totalizează valorile obținute.

Tabelul IV

Fracțiunea distilată	Reziduul uscat	Chamazulenă din reziduu (g %)
Nepurificată	0,208	14,425
Purificată	0,0152	42,764

Valorile expuse mai sus arată diferența dintre cantitatea de fracțiune distilată nepurificată față de cea purificată. Rezultă că în fracțiunea distilată, în condițiile prevăzute de metodă, respectiv distilarea în mediu acid, în urma unei hidrolize alcaline, chamazulena din pelin este însoțită și de alți compuși, a căror izolare și identificare urmează a fi făcute.

Cromatografia pe coloană de Al_2O_3, după Brockmann, a fracțiunii distilate în soluție benzenică, separă două zone, prima cu o fluorescență verde la lumina U.V., a doua de culoare galbenă, adsorbite la nivelurile superioare ale coloanei. Fracțiunea albastră a distilatului se lasă ușor eluată cu benzen.

CONCLUZII

Studiul privitor la acumularea proazulenelor, în scopul cunoașterii condițiilor de colectare și valorificare a plantei *Artemisia absinthium* L. ne-a condus la următoarele precizări :

1. În perioada mai—iunie, septembrie—noiembrie, frunzele bazilare de pelin conțin proazulene în cantitate apropiată cu cea a vîrfurilor înflorite.

Propunem, de aceea, utilizarea acestora, alături de *Herba absinthii*, ca materie primă vegetală pentru extragerea chamazulenei. S-ar putea asigura, astfel, trei recolte pe an din flora spontană, respectiv frunzele bazilare de primăvară, vîrfurile înflorite și frunzele bazilare de toamnă.

2. Proazulenele din *Herba absinthii* se găsesc atît în uleiul volatil, cît și în afara acestuia. Cantitatea de proazulene din uleiul volatil este variabilă, în limite largi. Nu am putut stabili o proporție sau dependență între cantitatea de ulei volatil din produsul vegetal și conținutul său în precursori azulenici.

3. Fracțiunea azulenică distilată, în condițiile metodei de lucru preconizată, din produsul vegetal din comerț, conține o cantitate relativ mare de substanțe însoțitoare. Purificarea ei cromatografică duce la obținerea unui concentrat azulenic cu un conținut de circa trei ori mai mare de chamazulenă.

BIBLIOGRAFIE

1. SOMMER LIA, REPTA M., GĂLĂȘANU-BALTAZAR RODICA, CONSTANTINESCU C. — Determinarea calității produsului *Herba absinthii* indigen. Nota a III-a. Lucrările conferinței naționale de farmacie, București, 1963.
2. *** — Flora R.P.R., vol. IX, Ed. Acad. R.P.R., București, 1964
3. *** — Calendar pentru recoltarea plantelor medicinale, aromatice și similare indigene din flora spontană și din culturi, București, 1953, Ministerul Sănătății, Centrul de cercetări științifice pentru plante medicinale, p. 43, 56, 67.

4. COICIU E., RACZ G. — Plante medicinale şi aromatice, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1962, p. 121, 641.
5. HEROUT V. — *Čsl. Farm.*, 1954, nr. 10, p. 333.
6. KUCERA M. — *Pharmazie*, 1956, vol. 11, nr. 9, p. 604.
7. *** — Farmacopeea română, ed. a VII-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1956, p. 632.

Articol intrat în redacţie la 12.XI.1964.

Indicele de clasificare: 615.765.3

RÉSUMÉ

Lia Sommer, Rodica Gălăşanu-Baltazar, S. Forstner — ETUDE CONCERNANT L'UTILISATION DE CERTAINES ESPÈCES DU GENRE *ARTEMISIA* COMME SOURCE DE CHAMAZULÈNE. V-e NOTE: LA DYNAMIQUE D'ACCUMULATION DES PRÉCURSEURS AZULÉNIQUES DANS *ARTEMISIA ABSINTHIUM* L

L'étude de l'accumulation des prochamazulènes fut engendrée par la nécessité de bien connaître les conditions de collectage et d'utilisation de la plante *Artemisia absinthium L.* On précise que pendant les périodes mai-juin et septembre-novembre, les feuilles basilaires d'absinthe contiennent des proazulènes en quantité rapprochée de celle contenue dans les sommets fleuris.

C'est pourquoi les auteurs proposent leur emploi, à côté de *Herba absinthii,* en tant que matière première végétale pour l'extraction de la chamazulène. Dans les conditions de notre pays il est possible d'assurer trois récoltes par année, obtenues respectivement des feuilles basilaires, des sommets fleuris et des feuilles basilaires d'automne. Le travail fournit en même temps d'importantes données concernant la teneur en proazulènes de l'huile volatile de *Herba absinthii,* ainsi que la méthode permettant d'obtenir un concentré azulénique à teneur élevée en chamazulène.

ZUSAMMENFASSUNG

Lia Sommer, Rodica Gălăşanu-Baltazar, S. Fostner — UNTERSUCHUNG HINSICHTLICH DER VERWERTUNG VON DROGEN DER GATTUNG *ARTEMISIA* ALS CHEMAZULENQUELLE. V.MITTEILUNG -DYNAMIK DER ANHÄUFUNG VON AZULENVORLÄUFERN IN *ARTEMISIA ABSINTHIUM* L

Die Arbeit in bezug auf die Anhäufung der Prochamazulene entsprang der Notwendigkeit, die Bedingungen des Sammelns und der Verwertung der Pflanze *Artemisia absinthium* L kennezulernen. In der Arbeit wird festgestellt, daß die Grundblätter des Wermuts in den Perioden Mai—Juni und September—November Proazulene in einer Menge enthalten, die der in den blütentragenden Spitzen enthaltenen nahekommt.

Verff. schlagen deshalb vor, diese neben der *Herba absinthii* als pflanzlichen Rohstoff für die Gewinnung von Chamazulen zu verwenden. Unter den in der S.R. Rumänien herrschenden Verhältnissen kann man mit drei Ernten im Jahre rechnen, d.h mit den Grundblättern, den blütentragenden Spitzen und den Herbstgrundblättern. Ferner bringt die Arbeit wichtige Angaben hinsichtlich des Proazulengehalts des flüchtigen Öls von *Herba absinthii* und in Bezug auf die Möglichkeit der Herstellung eines Azulenkonzentrats mit einem hohen Chamazulengehalt.

SUMMARY

Lia Sommer, Rodica Gălăşanu-Baltazar, S. Forstner — A STUDY ON THE USE OF SOME SPECIES OF THE *ARTEMISIA* GENUS AS A POSSIBLE SOURCE OF CHAMAZULENE. NOTE V: DYNAMICS OF THE ACCUMULATION OF AZULENE PRECURSORIES IN *ARTEMISIA ABSINTHUM* L

The study on the accumulation of prochamazulene was determined by the necessity to get information on the conditions for the collecting and the use of this plant, *Artemisia absinthum* L. The present work shows that during the period of May June and

September—November the basal leafs, of the plant have a content of proazulenes nearing that of the fluorishing stalks.

Therefore, the authors propose the use of these leafs together with *Herba absinthii* as a vegetal raw material for the extraction of chamazulene. In the geographical conditions of our country three harvests can be obtained yearly, that is the basal leafs, the flourished stalks and the basal leafs in the autumn. The study also shoes the content in proazulenes of the oil from *Herba absinthii* as well as the way to obtain a concentrate of azulene with a high content of chamazulene.

РЕЗЮМЕ

Лиа Зоммер, Родика Гэлэшану-Балтазар, С. Форстнер — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ Artemisia В КАЧЕСТВЕ ИСТОЧНИКА ГАМАЗУЛЕНА. СООБЩЕНИЕ V. ДИНАМИКА НАКОПЛЕНИЯ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ АЗУЛЕНА В Artemisia absinthiuno L.

Исследования по вопросу накопления прогамазуленов были вызваны необходимостью уточнения условий сбора и использования растения Artemsia absinthium L. В работе уточняется, что в течение периодов май — июнь, сенрябрь — ноябрь, нижние стеблевые листья полыни содержат количества проазуленов, приближающиеся к количествам, которые имеются в прицветных листьях растения.

Поэтому авторы наряду с листьями Herba absinthii предлагают использовать также и эти листья в качестве растительного сырья для вытяжки гамазулена. В условиях Социалистической Республики Румыния могут быть получены 3 урожая в год, т.е. путем сбора нижних стеблевых листьев, прицветных листьев, а также и осенних нижних стеблевых листьев. В то же время, в работе даются важные указания относительно содержания проазуленов в летучем масле, которое получается из Herba absinthii, а также и относительно методов получения концентрата азулепа с высоким содержанием гамазулена.

FARMACIA
vol. XIV, nr. 4, anul 1966

Conţinutul în acid ascorbic al unor specii de Iris

LUCREŢIA ISTRĂTESCU-GUŢI
Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacie galenică, I.M.F., Bucureşti

Speciile de *Iris* (stînjenei), destul de răspîndite în flora ţării noastre, sînt cunoscute ca plante decorative şi mai puţin ca plante medicinale. Numai rizomul de *Iris pallida* Lam. este folosit în medicina infantilă, sub numele impropriu de „rădăcină de micşunea de Livorno".

Genul *Iris* cuprinde plante vivace, mai scurte sau mai înalte, cu rizom orizontal sau oblic, cu tulpină cilindrică sau comprimată, ramificată sau simplă, purtînd, de obicei, frunzele şi una sau mai multe tulpini florifere, cu flori de culoare galbenă, albastră, violet sau alb. Frunzele sînt distice, ecvitante, verzi sau glauscente, de obicei lat-enziforme sau arcuate, cîte odată îngust liniare şi au lungimi diferite în raport cu tulpina. Florile sînt aşezate în racem, cu o floare terminală şi învelite în spaturi formate din 1—3 valve erbacee sau membranoase.

Deşi plante decorative, speciile de *Iris* au constituit, încă din anul 1889, obiectul unor interesante cercetări din punct de vedere chimic, mai ales în ceea ce priveşte natura şi variaţia glucidelor din rizom (5). În ceea ce priveşte compoziţia chimică a frunzelor, cercetările lui Passerini (1891) au arătat că frunzele de *Iris germanica* L. conţin 2,2% ulei gras, iar cenuşa (9,8%) conţine acid boric, urme de litiu, mangan, şi cupru (22,4%) (6). În 1934—1936 (2), s-a constatat că frunzele de stînjenei conţin o cantitate apreciabilă de vitamină C, ceea ce a făcut ca ele să constituie mult timp o materie primă pentru extragerea acestei vitamine.

Recent s-a stabilit că frunzele diferitelor specii de *Iris* conţin cca. 4,0 mg/g, raportat la planta proaspătă şi 31 mg/g, raportat la planta uscată (1).

Conţinutul bogat în acid ascorbic al frunzelor de stînjenei şi faptul că aceste plante ocupă suprafeţe mari ca plante decorative, în parcuri, grădini şi alei, ne-a determinat, încă din anul 1961, să întreprindem un studiu în vederea valorificării părţii verzi a acestor plante, ca sursă bogată în vitamina C.

În lucrarea de faţă se prezintă rezultate obţinute în legătură cu conţinutul în acid ascorbic a 15 specii de stînjenei.

CERCETĂRI PERSONALE

Din cele 35 de specii de stînjenei identificate în flora țării noastre, am determinat conținutul în acid ascorbic la 15 specii și anume : *Iris aphylla* L., *Iris florentina* L., *Iris gramineea* L., *Iris germanica* L., *Iris pallida* L., *Iris pseudoacorus* L., *Iris pumilla* L., *Iris sambucina* L., *Iris variegata* L.

Materialul necesar — frunze și flori — l-am procurat în primele ore ale dimineții din Grădina botanică a Universității București și din grădina Facultății de farmacie.[1]

Pentru extragerea acidului ascorbic din produsul vegetal, am folosit, pe baza cercetărilor întreprinse anterior (3), soluția de acid oxalic 1%, iar determinarea acidului ascorbic în soluția extractivă s-a făcut iodatometric, conținutul calculîndu-se la 100 grame produs uscat.

Tehnica de lucru

3—5 grame produs proaspăt, cîntărit la balanța analitică, s-a mărunțit prin intermediul nisipului (spălat) și s-a adus cantitativ într-un balon cotat de 100 ml, cu soluție de acid oxalic 1%. Soluția obținută s-a filtrat printr-un filtru de hîrtie, aruncîndu-se prima porțiune de filtrat. Din restul soluției filtrate, s-au luat probe de 1—10 ml, în funcție de conținutul de acid ascorbic din soluția extractivă obținută.

Volumul respectiv de dozat, exact măsurat, s-a diluat cu 10—15 ml soluție de acid oxalic 1%, s-a adăugat 5 ml soluție de iodură de potasiu (R) 1% și s-a titrat cu soluție de iodat de potasiu 0,004 n, în prezență de amidon, pînă la apariția unei colorații albastre, care nu dispare timp de 30 de secunde.

Conținutul în acid ascorbic s-a calculat la 100 grame produs uscat, conform formulei :

$$X = \frac{30,272 \cdot v}{g(100-U)}$$

în care :

v = volumul de soluție de iodat de potasiu 0,004 n ;
g = produs vegetal luat în lucru ;
U = umiditatea produsului vegetal în grame.

Rezultatele determinărilor întreprinse sînt cuprinse în tabelul I și din analiza lor se desprind următoarele observații :

— conținutul în acid ascorbic al celor 15 specii de *Iris* cercetate variază între 610 și 4 662 mg/100 g frunze uscate, respectiv 183—466 mg/100 g frunze proaspete și 927—7 383 mg/100 g flori uscate, respectiv 112—591 mg/100 g flori proaspete ;

— între speciile cu conținut bogat în vitamină C, primul loc îl ocupă specia *Iris aphylla* L. (4 179—4 662 mg/100 g frunze uscate și 7 385 mg/100 g flori uscate), după care urmează speciile *Iris pumila* L., *Iris germanica* L., *Iris florentina* L., *Iris sambucina* L., *Iris variegata* L., *Iris pallida* Lam., *Iris ensata* L. ;

---

[1] Mulțumesc dr. S. Forster și conducerii Grădinii botanice a Universității București, pentru materialul vegetal pus la dispoziție.

Tabelul I

Nr. crt.	Denumirea speciei	Culoarea florilor	Mărimea frunzelor		Data recoltării	Mg de acid ascorbic/100 g produs uscat	
			Lungime (cm)	Lățime (mm)		Frunze	Flori
1	*Iris aphylla* L.	Violetă	12–21	2	11.V.1963	4 179	7 385
					22.V.1963	4 662	—
2	*Iris ensata* L.	Albă	25–50	20	22.V.1963	672	1 322
3	*Iris florentina* L.	Albă	40–60	30–60	7.V.1962	4 620	3 150
					9.V.1963	3 461	2 518
4	*Iris germanica* L.	Violetă	30–70	10–30	11.V.1962	4 215	3 140
					13.V.1963	3 059	4 848
5	*Iris graminea* L.	Albastră	22–48	8	18.IV.1962	610	—
		deschis			11.V.1963	557	1 076
6	*Iris pallida* Lam.	Albastră palid	30–60	45	18.V.1963	1 881	2 326
7	*Iris persica* L.	Albastră violetă	10–40	12	22.V.1963	878	1 184
8	*Iris pseudoacorus* L.	Galbenă sulfurie	50–100	20	23.V.1963	872'	927
		Galbenă roz			23.V.1963	857	1 251
		Galbenă			23.V.1963	867	1 286
9	*Iris pumila* L.	Galbenă			27.IV.1963	2 949	3 279
		Galbenă închis	10–15	6–8	27.IV.1963	4 352	2 157
		Albastră violet			27.IV.1963	4 114	2 628
10	*Iris sambucina* L.	Violetă-liliachiu	40–80	10–25	15.V.1963	2 800	2 814
		Albastră			22.V.1963	1 638	3 329
11	*Iris varietatea* L.	Galbenă	10–40	10–30	22.V.1963	2 236	3 080
12	*Iris versicolor* L.	Albastră violet	20–60	10	22.V.1963	1 045	1 125
13	*Iris* specia concord-velent	Violetă	35–80	45	22.V.1963	1 963	2 885
14	Iris, sp. Sventh-Heaven	Roză	40–90	50	22.V.1963	1 166	1 676
15	Iris, sp. Heigho	Galbenă	30–70	46	23.V.1963	3 545	4 420

— dintre speciile hibride, specia *Iris Heigho* are cel mai mare conținut de acid ascorbic (3 545 mg/100 g frunze uscate și 4 420 mg acid ascorbic/100 g flori uscate) ;

— între forma frunzelor și conținutul în acid ascorbic există o legătură, în sensul că speciile de stînjenei cu frunze lat-enziforme cărnoase sînt mai bogate în acid ascorbic (speciile *Iris aphylla* L., *Iris germacina* L. etc.) decît speciile cu frunze îngust liniare și rugoase (speciile *Iris graminea* L., *Iris ensata* L., *Iris pseudoacorus* L., *Iris persica* L. etc.) ;

— între culoarea florilor și bogăția în acid ascorbic nu se observă o astfel de legătură, deoarece există specii de stînjenei cu flori galbene, bogate în acid ascorbic (*Iris pumila* L., *Iris sp. Heigho* etc.) și altele cu conținut mult mai mic (*Iris persica* L., *Iris pseudoacorus* L., *Iris versicolor* L.) ;

— variațiile unei specii se caracterizează printr-un conținut asemănător de acid ascorbic (variațiile speciei *Iris pumila* L., speciei *Iris versicolor* L. etc.).

Natura şi variaţia glucidelor în rizomul şi seminţele speciilor de *Iris* condiţionează, în mare măsură, conţinutul mai mare sau mai mic de acid ascorbic în diferite specii.

Speciile bogate în acid ascorbic (*Iris germanica* L., *Iris florentina* L., *Iris pallida* L., *Iris pumila* L.) aparţin grupei de stînjenei cu rizom amilaceu, lipsit de levulozane, spre deosebire de *Iris pseudoacorus* L., care îşi condensează rezervele, atît ca amidon, cît şi ca levulozane.

Deci, deşi speciile de *Iris* aparţin unui gen destul de unitar, diferitele specii prezintă deosebiri destul de evidente din punct de vedere fiziologic, în ceea ce priveşte natura glucidelor, ceea ce condiţionează şi variaţia în conţinut a acidului ascorbic.

CONCLUZII

1. S-a determinat conţinutul în acid ascorbic la 15 specii de *Iris*, conţinut care variază între 610 şi 4 662 mg/100 g frunze uscate şi 927—7 385 mg/100 g flori uscate, conţinut ce este de circa 6—7 ori mai mare decît conţinutul fructului de lămîie.

2. Între speciile cu conţinut bogat de acid ascorbic, primul loc îl ocupă specia *Iris aphylla* L., urmează speciile *Iris pumila* L., *Iris germanica* L., *Iris florentina* L., *Iris sambucina* L., *Iris variegata* L., *Iris pallida* Lam., şi *Iris Heigho.*

BIBLIOGRAFIE

1. BOTH H. V., CONSTABLE J. B. — *Biochem. J.*, 1960, nr. 76, p. 206—208.
2. CHIT Y., READ E. B. — *C. I.*, 1935, nr. 34, p. 136.
3. ISTRĂTESCU LUCREŢIA — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 6, p. 349—355.
4. LEBEAU P., JANOT M. M. — Traité de pharmacie chimique, vol. III, Ed. Masson, Paris. 1955—1956, p. 2 056.
5. PETRESCU ALINA — Speciile de *Iris* din România, Teză de doctorat, Bucureşti, 1932, p. 26.
6. WEHMER C. — Die Pflanzenstoffe, vol. I, Jena, Ed. Fischer, 1929, p. 169—171.

Indicele de clasificare: 615.776.62:547.475.2

FARMACIA
vol. XIV, nr. 4, anul 1966

Cercetări privind acțiunea comparativă a antifungicelor Griseofulvină, Nistatin, Amfotericină și Tricomicină asupra unor tulpini de *Candida* și *Tricophyton*

ȘTEFANIA BALIU, SILVIA BOTEANU, SANDA COROI

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

În cursul ultimilor ani, frecvența micozelor a crescut simțitor în urma întrebuințării abuzive a antibioticelor și a medicamentelor de tip corticoid. În primul caz, al folosirii antibioticelor, echilibrul biologic natural care există între bacterii și ciuperci este rupt, iar în cazul corticoizilor se produce o inhibare a reacțiilor tisulare normale ale organismului.

Datorită acestui fapt, cercetările privind medicamentele antimicotice au căpătat o mare extindere, pe măsura punerii la punct a metodelor de diagnostic și de individualizare a micozelor nediferențiate altădată.

Produsele naturale sau sintetice cu proprietăți antifungice sînt numeroase și diferite ca structură chimică. Ele pot avea, fie o acțiune fungistatică, lucrînd prin blocarea dezvoltării ciupercilor, fie o acțiune fungicidă, exercitîndu-și acțiunea prin omorîrea ciupercilor.

Modul de acțiune a substanțelor antifungice depinde de numeroși factori, cei mai importanți fiind natura produsului, doza utilizată și specia fungică. Pentru a-și exercita acțiunea, medicamentul trebuie să vină în contact cu ciuperca în concentrație suficientă și să pătrundă în interiorul elementelor patogene.

Cîteodată, este posibil să se asocieze mai multe medicamente, unul acționînd pe cale generală, iar altul local, în scopul vindecării unei reșute.

Descoperirea noilor medicamente antifungice necesită o experimentare prelungită, iar de multe ori rezultatele obținute *in vitro* nu concordă cu rezultatele clinice.

Astfel iodurile, practic inactivate *in vitro,* sînt foarte eficace în anumite micoze, modificînd — se pare — reacțiile organismului prin exacerbarea mijloacelor de apărare.

Dintre substanțele chimice, s-au folosit în special derivați halogenați, derivați sulfurați, acizi grași, fenolul și derivații săi, chinolina și derivații, săruri de amoniu cuaternare, amide aromatice, antihistaminice, coloranți, derivați ai benzotiazolului și ai benzimidazolului.

De la descoperirea penicilinei, antibioticele de origine fungică sau microbiană au fost studiate mai ales pentru activitatea lor antimicrobiană și numai în ultimii ani cercetările s-au orientat către izolarea substanțelor dotate cu activitatea antifungică specifică.

Descoperirea Nistatinului, Griseofulvinei și Amfotericinei a dus la o revoluție totală a terapeuticii micozelor.

Aceste antibiotice sînt active numai asupra ciupercilor și în afară de Griseofulvină, care este produsă de o ciupercă aparținînd genului *Penicillium (P. griseo-*

fulvum), toate sînt elaborate de microorganisme aparţinînd genului *Streptomyces*. Din punct de vedere chimic, cu excepţia Griseofulvinei, toate au o structură polienică.

Primele încercări realizate *in vitro* cu Griseofulvină au arătat activitatea acestui antibiotic faţă de majoritatea dermatofitelor: *Epidermophiton flocosum; Microsporum audouini, canis, gypseum; Tricophyton mentagrophytes, rubrum, schönleini, tonsurans, violaceum.*

Faţă de tulpinile de *Candida albicans*, Griseofulvina s-a arătat inactivă *in vitro*.

Cercetările făcute de Kostenich asupra proprietăţilor antifungice a Griseofulvinei, folosind concentraţii diferite de antibiotic, au arătat un efect mai scăzut al acestei substanţe faţă de Amfotericina B, atunci cînd s-a încercat activitatea faţă de tulpina de *C. albicans, C. pseudotropicalis, C. krusei* şi *C. parakrusei.*

Dintre antibioticele cu structură polienică, cel mai mult folosit în terapia antifungică este Nistatinul sau Fungicidina, cunoscut şi sub denumirea de Micostatin. Activitatea sa fungistatică şi de asemenea fungicidă *in vitro* faţă de *Candida albicans*, dermatofite şi diferite ciuperci din grupul *Penicillium* şi *Aspergillus* se manifestă la concentraţii de cîteva micrograme pe mililitru.

Două alte substanţe antibiotice, Amfotericina A şi B, izolate în anul 1955, s-au arătat a fi active, în special forma B, asupra a numeroase ciuperci filamentoase şi levuliforme.

Spectrul antifungic al Amfotericinei B este asemănător cu cel al Nistatinului, iar folosirea sa a permis vindecarea unor forme grave de candidoze puţin sensibile la Nistatin.

Cercetările lui Kostenich asupra proprietăţilor fungistatice comparative ale Amfotericinei B şi a Griseofulvinei faţă de unele tulpini de *Candida (C. albicans, pseudotropicalis, krusei, parakrusei)* au confirmat efectul fungistatic pronunţat al Amfotericinei B şi efectul mai scăzut al Griseofulvinei faţă de tulpinile încercate.

Printre antibioticele antifungice majore, literatura citează şi Tricomicina, antibiotic produs de *Streptomyces hachijoensis*, utilizat în special în tratamentul tricomonazei vaginale, activ, de asemenea, faţă de levuri *(Candida)* şi ciuperci *(Trichophyton)* în concentraţii inferioare Nistatinului.

Dată fiind importanţa tratamentului micozelor şi necesitatea efectuării a numeroase experimentări pentru obţinerea unei concordanţe între rezultatele obţinute *in vitro* şi cele *in vivo* şi datorită faptului că literatura cercetată citează numeroase indicaţii privitoare la cele patru antibiotice antifungice, fără însă a preciza în toate cazurile concentraţia minimă inhibitoare, încercările noastre s-au îndreptat către cercetarea comparativă a acţiunii acestor substanţe faţă de tulpini de ciuperci şi levuri izolate de la unii bolnavi internaţi la Spitalul militar şi Clinica dermato-venerologie.

S-au experimentat, astfel, 15 tulpini de *Candida albicans* de diferite proveniențe, tulpini de *Tricophyton; Tricophyton gypseum; rubrum, violaceum, verucosum, mentagrophytes, tonsurans, Epidermophyton Achorion* şi *Microsporum audouini.*

Concentraţia minimă inhibitorie s-a determinat prin metoda diluţiilor seriate, folosind ca mediu de cultură mediul Sabouraud lichid, inocularea fiind făcută cu suspensii de culturi de 18—20 de ore *de Candida albicans* şi suspensii din culturi de 5—7 zile de *Tricophyton* şi *Microsporum.*

Citirile au fost făcute la 18—20 de ore pentru levuri şi la 5—7 şi 10 zile pentru ciuperci.

Rezultatele obţinute de noi (înscrise în tabelul I) arată că faţă de tulpinile de *Candida* cercetate, cea mai activă este Amfotericina, pragul său de acţiune fiind cuprins între 0,25 şi 0,50 mg/ml; Tricomicina acţionează în concentratii de 0,60—1,25 mg/ml, în timp ce concentraţia minimă inhibitorie a Nistatinului este cuprinsă între 1,5 şi 4 mg/ml, o singură tulpină de *Candida* fiind mai rezistentă, reacţionînd la o concentraţie de 300 mg/ml Nistatin.

Din tabelul II reiese că faţă de tulpinile de *Trichophyton gypseum, rubrum, violaceum, verucosum, mentagrophytes, tonsurans,* concentraţia minimă inhibitorie a Griseofulvinei este cuprinsă între 0,06 şi 0,03 mg/ml; a Amfotericinei B, între 0,06 şi 0,25 mg/ml; a Nistatinului între 0,06 şi 0,12 mg/ml, iar a Tricomicinei este de 0,12 mg/ml.

Tulpinile de *Epidermophyton flocosum* şi *inquinale* au arătat sensibilitate la o concentraţie de 0,04 mg/ml pentru Griseofulvină şi de 0,30 mg/ml pentru celelalte antifungice.

Tabelul I

Microorganismul	Tulpina nr.	Concentrația minimă inhibitorie în mg/ml			
		Nistatin	Amfotericină	Tricomicină	Griseofulvină
Candida albicans	I	1,5	0,50	0,62	0
Candida albicans	II	2	0,25	1,25	0
Candida albicans	III	3,0	0,50	0,62	0
Candida albicans	IV	4	0,50	1,25	0
Candida albicans	V	2	0,25	0,62	0
Candida albicans	VI	4	0,50	1,25	0
Candida albicans	VII	4	0,25	0,62	0
Candida albicans	VIII	1,5	0,50	0,62	0
Candida albicans	IX	2	0,25	0,62	0
Candida albicans	X	4	0,50	1,25	0
Candida albicans	XI	3	0,25	1,25	0
Candida albicans	XII	2	0,25	0,62	0
Candida albicans	XIII	4	0,50	1,25	0
Candida albicans	XIV	4	0,50	0,62	0
Candida albicans	XV	3	0,50	1,25	0

Tabelul II

Microorganismul	Concentrația minimă inhibitorie în mg/ml			
	Nistatin	Amfotericină	Tricomicină	Griseofulvină
Tricophyton gypseum	0,06	0,06	0,12	0,03
T. rubrum	0,12	0,12	0,12	0,06
T. violaceum	0,12	0,25	0,12	0,06
T. verucosum	0,12	0,25	0,12	0,06
T. mentagrophytes	0,06	0,06	0,12	0,03
T. tonsurans	0,12	0,06	0,12	0,03
Microsporum canis	0,5	0,5	1	0,30
Epidermophyton inguinale	0,30	0,30	0,30	0,04
Epidermophyton flocosum	0,30	0,30	0,30	0,04
Achorion	2	2	2	0,25

Amfotericina şi Nistatinul acţionează în aceeaşi concentraţie faţă de *Microsporum,* iar faţă de *Achorion,* Griseofulvina s-a arătat antibioticul cel mai activ (0,25 mg/ml).

Comparînd rezultatele noastre cu datele din literatură, care arată, unele, insensibilitatea tulpinilor de *Candida* la Griseofulvină, iar altele o sensibilitate mai scăzută faţă de Griseofulvină decît faţă de Amfotericină, se observă că nici una din tulpinile de *Candida* experimentate de noi nu a fost inhibată de Griseofulvină.

De asemenea concentraţia minimă inhibitorie a Tricomicinei a fost găsită de noi inferioară celei a Nistatinului, confirmînd astfel, unele date din literatură.

Faţă de tulpinile de *Tricophyton, Microsporum, Epidermophyton* şi *Achorion,* Griseofulvina s-a arătat a fi antibioticul cel mai activ, urmată de Amfotericina şi apoi de Nistatin şi Tricomicină.

Cercetările noastre pot duce la concluzia că în tratamentul tulpinilor de *Candida albicans* de diferite provenienţe, cel mai eficace mijloc de luptă este folosirea Amfotericinei şi a Nistatinului, în timp ce pentru combaterea infecţiilor cu ciuperci dermatofite, Griseofulvina dă cele mai bune rezultate.

CONCLUZII

În lucrarea de faţă, s-a cercetat acţiunea antibioticelor antifungice: Griseofulvina, Nistatinul, Amfotericina şi Tricomicina, faţă de tulpini de levuri şi ciuperci: *Candida albicans, Epidermophyton mentagrophytes: rubrum, schönleini, tonsurans, violaceum,* izolate de la bolnavi.

Scopul lucrării a fost găsirea tratamentului cel mai eficace în diferite micoze şi obţinerea unei concordanţe între cercetările *in vitro* şi cele *in vivo*.

S-a urmărit stabilirea concentraţiei minime inhibitorii a fiecărui antifungic faţă de microorganismele arătate şi compararea acţiunii lor.

Rezultatele obţinute în această lucrare confirmă unele date din literatură privitoare la eficacitatea antibioticelor antifungice cercetate şi infirmă altele.

Se arată insensibilitatea tulpinilor de *Candida* faţă de Griseofulvină, acesta fiind însă antibioticul cel mai activ asupra tulpinilor de ciuperci dermatofite.

Concentraţia minimă inhibitorie a Tricomicinei a fost găstă inferioară celei a Nistatinului faţă de tulpinile de *Candida*.

Tulpinile de *Tricophyton, Microsporum, Epidermophyton* şi *Achorion* au avut cea mai mare sensibilitate la Griseofulvină, urmată de Amfotericină, Nistatin şi Tricomicină.

BIBLIOGRAFIE

BALŞ M. — Antibioticele, 1963, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, p. 171, 205, 220.

BARUFFINI A. — *Farmaco,* Ed. sci., 1959, nr. 14, p. 745.

BORY L. — *Thérapie,* 1963, vol. XVIII, nr. 4, p. 985—1010.

DESIGNES A. — Produits et probleme pharmaceutiques, 1964, vol. 18, nr. 2.

EMMONS C., PIGOTT W. *Antibiot. and Chemother.*, 1959, vol. IX, p. 550.

GOODMAN LOUIS, GILLMAN A. — Bazele farmacologice ale terapeuticii, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1960, p. 1168.

HALDE C., WRIGHT E., POLLARD W. — *Antibiotics annual,* 1956—1957, p. 123

KOSTENICH N. A. — *Antibiotiki,* 1963, nr. 12.

KOZINN F., TESCHDJIAN C. — *Antibiotics annual,* 1956—1957, p. 128.

LOURIS D., FEDER N. — *Antibiotics annual,* 1956—1957, p. 870.

* * * — *Prod. pharm.*, 1960, nr. 2, p. 73.

* * * — The Dispensatory of the U.S.A., 1960.

Articol intrat în redacţie la 12.XII.1965.

Indicele de clasificare : 615.779.95

FARMACIA
vol. XIV, nr. 4, anul 1966

Dispozitive pentru extracţia hormonilor steroizi

C. APREOTESEI, O. ŞTEFĂNESCU, PAULA VASILIAD

Lucrare efectuată în Laboratorul de biochimie al Policlinicii M.F.A., Bucureşti

Analiza chimică a hormonilor steroizi este solicitată astăzi nu numai în institutele de specialitate, ci şi în laboratoarele spitalelor şi chiar ale unor policlinici. Această analiză este însă dificilă, din cauza numeroaselor operaţii de extracţie şi spălare ce se fac pentru a izola hormonul analizat şi pentru a-l obţine în condiţii de puritate corespunzătoare determinării fotometrice. De exemplu pentru analiza hormonilor androgeni se fac 9 extracţii şi spălări, iar pentru estrogeni 19 astfel de operaţii.

În mod curent, aceste operaţii se efectuează cu pîlnia de separaţie prin agitare manuală. Acest sistem de agitare are însă un randament scăzut, antrenează pierderi în timpul decantărilor şi produce frecvent intoxicaţii şi alergii cu efecte neplăcute, uneori chiar grave, prin inhalarea vaporilor de solvenţi şi prin manipularea soluţiilor acide şi bazice corosive.

Pentru mărirea randamentului, agitarea manuală a fost înlocuită prin agitarea mecanică, folosindu-se agitatoare electrice, în care pîlniile de separaţie, ermetic închise, sînt aşezate orizontal. Pe un principiu asemănător se bazează şi extracţia rotativă preconizată de R. Henri (2). Autorul foloseşte un sistem de agitare circulară în pîlnii cilindrice, aşezate orizontal în timpul agitării şi în poziţie verticală în timpul decantării lichidelor. Agitarea mecanică prezintă dezavantajul că în interiorul pîlniilor se produce o presiune puternică, din cauza tensiunii de vapori ai solventului, ceea ce impune fixarea dopului pîlniei într-o montură specială şi luarea unor măsuri deosebite la scoaterea dopului pentru decantări şi adăugiri de soluţii necesare extracţiilor şi spălărilor.

Altă metodă folosită pentru astfel de extracţii este dispersarea lichidului supus extracţiei în solventul respectiv. Această metodă a fost propusă de M. F. Jayle şi colaboratorii săi (3) şi perfecţionată de Dumazert şi colab. (1), care au imaginat mai multe aparate din sticlă, pe care le-au folosit în acest scop. În principiu, metoda folosită de autori constă în trecerea repetată a lichidului supus extracţiei prin solvent, sub formă de ploaie fină şi readucerea lichidului de extras într-un vas superior — vasul de scurgere —, din care lichidul se scurge în vasul de extracţie. Jayle readuce lichidul în vasul de scurgere manual,

pe cînd Dumazert şi colab., efectuează această operaţie automat, prin intermediul trompei de apă, folosind un aparat format din două piese din sticlă separate. Extracţia hormonală, efectuată prin această metodă, are avantajul că îndepărtează pierderile şi oboseala lucrătorului, dar are un randament scăzut neputîndu-se efectua mai multe determinări concomitent.

★

Prezenta cercetare a fost iniţiată cu scopul de a găsi o rezolvare dificultăţilor pe care le-am întîmpinat la extracţiile hormonilor steroizi, în vederea determinării lor cantitative. Rezultatele cercetării au condus la realizarea unui aparat de extracţie din sticlă şi a unui agitator electric special, piese care vor fi prezentate în continuare.

1. APARATUL SEMIAUTOMAT PENTRU EXTRACŢII PRIN DISPERSARE

Aparatul (fig. 1) este format dintr-o pîlnie de separaţie şi dintr-un vas de extracţie. Pîlnia de separaţie este prevăzută, la partea superioară, cu un tub lateral — ce se cuplează la trompa de apă — şi un robinet cu 3 căi, ce leagă interiorul pîlniei cu exteriorul sau cu vasul de extracţie, iar la partea inferioară cu un robinet cu 2 căi, prin care pîlnia este legată, de asemenea, cu vasul de extracţie. Acesta are, la partea superioară, o pîlnie prin care se introduc lichidele în vas, un orificiu pentru ieşirea aerului cînd se introduc lichidele şi tija de evacuare prevăzută cu un robinet cu 3 căi. De la acest robinet pleacă un tub cu lumenul de 4 mm pînă la robinetul cu 3 căi al pîlniei de separaţie.

Operaţia de extracţie se face astfel : prin pîlnia vasului de extracţie se introduce eterul şi apoi lichidul care se supune extracţiei (urina). Acesta trece prin stratul de eter şi ajunge la partea inferioară a vasului de extracţie. Cele două robinete cu 3 căi se reglează astfel, încît pîlnia de separaţie să facă contactul cu vasul de extracţie prin intermediul tubului lateral. Dacă trompa de apă este în funcţiune şi robinetul cu 2 căi închis, lichidul mai dens din vasul de extracţie se ridică în pîlnia de separaţie. Cînd tot lichidul de extras a trecut în pîlnia de separaţie, se face legătura acesteia cu exteriorul prin manevrarea robinetului cu 3 căi al pîlniei. Se deschide apoi robinetul cu 2 căi şi lichidul din pîlnie se scurge în vasul de extracţie sub formă de ploaie fină. Această operaţie se repetă de cîte ori este necesar. Pentru decantare se ridică lichidul de extras în pîlnie, după care se manevrează robinetul inferior, pentru a face legătura vasului cu exteriorul. Apoi extracţia este repetată cu o nouă cantitate de solvent. Spălarea extrasului se face prin aceleaşi operaţii ca şi extracţiile ; curăţirea aparatului se face în acelaşi mod.

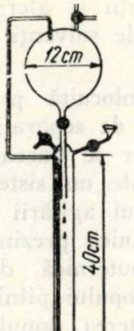


Fig. 1. — Aparat semiautomat pentru extracţii prin dispersare.

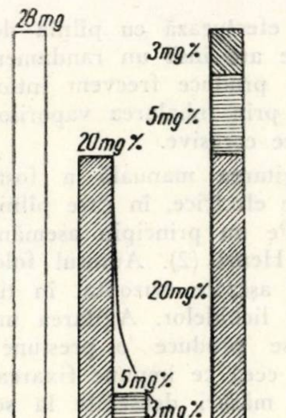


Fig. 2. — Reprezentarea eficienţei extracţiilor cu aparatul semiautomat.

a — extracţie cu pîlnia de separaţie ; *b* — extracţie I, II, III, cu aparatul ; *c* — extracţie însumată cu aparatul.

Experimentări. Pentru experimentarea aparatului, s-au făcut determinări de 17-cetosteroizi şi fenolsteroizi, paralel cu metodele clasice. O extracţie de 5 minute în cazul metodelor clasice a fost înlocuită la aparat cu 5 treceri ale lichidului de extras prin solvent. Rezultatele obţinute sînt consemnate în tabelul I şi în figura 2.

Tabelul I

Rezultatele determinărilor, comparativ, ale hormonilor 17-cetosteroizilor şi fenolsteroizi (agitare manuală şi cu agitatorul special)

Nr. probei	17-cetosteroizi (mg/24 de ore)			Nr. probei	Fenolsteroizi (γ/24 de ore)		
	Manual	Agitator	Diferenţe		Manual	Agitator	Diferenţe
1	13,81	14,07	0,26	1	85	97	12
2	4,43	4,43	—	2	243	300	57
3	20,04	21,73	1,69	3	120	120	—
4	14,13	14,27	0,14	4	114	120	6
5	7,48	7,48	—	5	68	82	14
6	10,17	10,25	0,08	6	526	640	114
7	12,72	12,97	0,25	7	112	112	—
8	5,23	5,31	0,08	8	78	87	12
9	28,43	29,12	0,69	9	100	120	20
10	9,68	9,96	0,28	10	190	200	10

Din compararea datelor determinărilor efectuate în paralel, se observă că cele obţinute cu ajutorul aparatului sînt egale sau mai mari decît cele obţinute cu ajutorul pîlniei de separaţie. În consecinţă, extracţiile hormonale, efectuate cu acest aparat, evită pierderile şi acţiunea nocivă asupra lucrătorului a solvenţilor folosiţi la extracţie. Extracţiile cu acest aparat sînt uşoare, cantitativ utile pentru cercetare, dar nu pentru lucrări în serie. Metoda se aplică nu numai analizelor hormonale, ci şi altor extracţii necesare în laborator.

2. DISPOZITIV DE EXTRACŢIE PRIN AGITARE MECANICĂ

Agitatorul realizat este destinat, în primul rînd, extracţiilor hormonale în serie, dar poate fi folosit pentru orice fel de extracţie de lichide cu solvenţi din laboratoarele analitice.

Agitatorul este prevăzut cu un motor şi un sistem de bile care transformă mişcarea circulară în mişcare liniară transmisă unui şasiu aşezat la partea superioară. Acest şasiu se mişcă orizontal pe rulmenţi, avînd o viteză reglabilă. (Pentru diminuarea

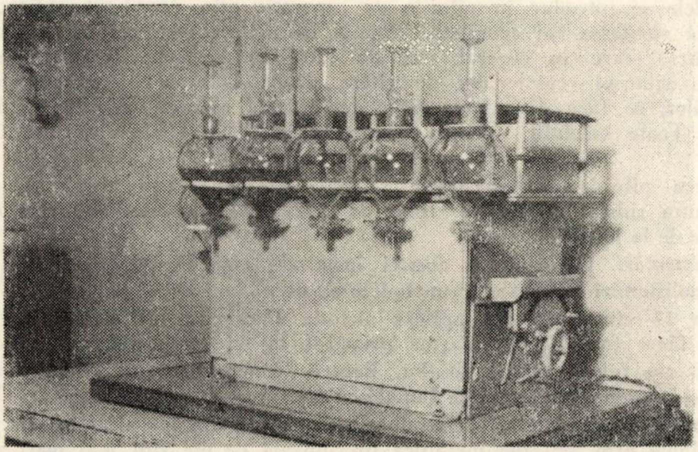


Fig. 3. — Dispozitiv de extracţie prin agitare mecanică.

efectului timpului mort şasiul poate fi format din 2 segmenţi cuplaţi la volantă, astfel încît mişcarea lor să fie alternativă). Pe şasiu s-a fixat un stativ pentru 60 de eprubete, utilizabil la diferite analize în laborator. Pe laturile şasiului sînt fixaţi suporţi metalici pentru pîlniile de separaţie (fig. 3). Dispozitivul permite fixarea a 2 suporţi la-

terali şi a unui suport frontal. Fiecare suport lateral are 5 tije cu cîte 2 cleme inelare, iar suportul frontal are 2 tije fiecare cu cîte două cleme inelare. Dacă aparatul are numai 2 suporţi, ca la prototipul realizat în laboratorul nostru, se pot face 7 extracţii concomitent, iar dacă are 3 suporţi permite efectuarea a 12 extracţii concomitent.

Pîlniile de separaţie folosite la acest dispozitiv se deosebesc de cele obişnuite prin tija lor scurtă şi prin dopul lor caracteristic. Dopul de sticlă etanş de la pîlniile de separaţie obişnuite au fost înlocuite cu un dop-tub de construcţie specială (fig. 4).

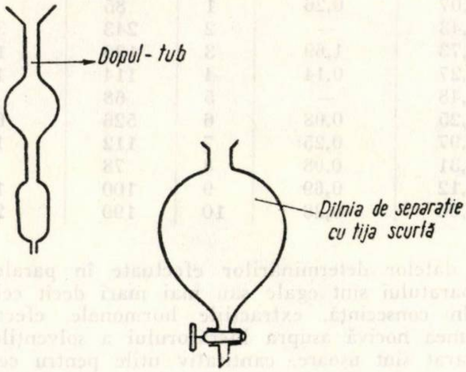


Fig. 4. — Pîlnia de separaţie pentru agitare mecanică.

cu lungimea de 100—120 mm şi diametrul de 10—12 mm, terminat la partea superioară cu o pîlnioară. La mijlocul tubului este prevăzută o bulă, iar la partea inferioară tubul se termină cu un dop rodat gol pe dinăuntru, deschis la capătul inferior. Datorită formei sale şi comunicării directe cu exteriorul, în timpu agitărilor nu se produce presiune în interiorul pîlniei, iar lichidul din pîlnie nu scapă în afară. Tija foarte scurtă a pîlinei permite o decantare a lichidelor fără pierderi. Manipularea dispozitivului este simplă în principiu se folosesc următoarele operaţii.

Lichidele se introduc în pîlniile de separaţie prin dopul-tub ridicat puţin, fără a fi necesară scoaterea lui completă. Timpul de agitare este cel indicat în tehnica de extracţie. Viteza, care, în general, este de 120—150 deplasări complete într-un minut, se obţine cu ajutorul reglatorului de viteze. După agitarea şi repausul necesar separării straturilor, se face decantarea prin deschiderea robinetului pîlniei, fără scoaterea dopului-tub. Toate celelalte operaţii de extracţie şi de spălare se fac în mod asemănător.

Spălarea pîlniilor de separaţie se face introducînd lichidul de spălare prin tubul-dop puţin ridicat şi agitînd, timp de cîteva minute ; deci nu este nevoie să se scoată piesele de la locul lor.

Experimentări. Cu ajutorul acestei instalaţii, s-au făcut determinări de 17-cetosteroizi şi fenolisteroizi în paralel cu metodele clasice.

Pentru 17-cetosteroizi s-a aplicat metoda Drekter modificată (4). Lectura fotometrică s-a făcut faţă de un martor preparat la fel cu proba, cu deosebirea că în locul R.DNB s-a folosit alcool absolut. Pentru fenolsteroizi s-a aplicat reacţia de culoare Kober şi metoda menţionată de Lupulescu (4).

Din compararea datelor determinărilor efecuate în paralel, se constată că rezultatele obţinute prin agitarea mecanică preconizată de noi sînt mai mari sau cel puţin egale cu cele obţinute prin agitarea manuală. În consecinţă, dispozitivul realizat permite extracţia cantitativă a hormonilor steroizi din urină fără pierderi, cu un randament foarte mare, evitînd oboseala lucrătorilor şi intoxicaţia prin vaporii solventului. Agitatorul mai poate fi folosit şi la agitarea eprubetelor, precum şi la alte extracţii indicate în analizele chimice.

Tabelul II

Rezultatele determinărilor de 17-cetosteroizi şi fenolsteroizi, comparativ (agitare manuală şi cu dispozitivul automat)

Nr. probei	17-cetosteroizi (mg/24 de ore)			Nr. probei	Fenolsteroizi (γ/24 de ore)		
	Manual	Semiautomat	Diferențe		Manual	Semiautomat	Diferențe
1	14,32	15,11	0,79	1	180	220	40
2	35,14	37,42	2,28	2	94	120	26
3	7,84	8,16	0,32	3	100	146	46
4	3,12	3,12	—	4	80	100	20
5	10,43	10,80	0,37	5	264	300	36
6	15,72	16,02	0,30	6	500	680	180
7	3,56	3,85	0,29	7	60	60	—
8	22,11	22,11	—	8	34	34	—
9	9,14	10,10	0,96	9	164	184	20
10	6,13	6,43	0,30	10	100	120	20

CONCLUZII

Datele experimentale prezentate confirmă eficiența celor două aparate realizate pentru efectuarea extracțiilor hormonilor steroizi, în vederea determinării lor cantitative.

Caracteristica lor importantă este realizarea extracțiilor fără pierderi. Ca o consecință a acestei caracteristici, este evitarea acțiunii nocive asupra lucrătorului. Dispozitivul de extracție prin agitare are deosebitul avantaj că asigură un randament foarte mare (de 7—12 ori mai mare în raport cu agitarea manuală).

BIBLIOGRAFIE

1. DUMAZERT C. şi colab. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1962, vol. **42**, nr. 2—3, p. 275.
2. HENRI R. — *Ann. Biol. Clin.*, 1963, nr. 1—2, p. 211—250.
3. JAYLE M. F., SCHOLLER R., HERON M., METAY M. — *Clin. Chim., Acta*, 1959, vol. 4, p. 276—294.
4. LUPULESCU A. — Hormonii steroizi, Ed. medicală, Bucureşti, 1958.

Articol intrat în redacție la 5.VIII.1965.

Indicele de clasificare: 577.174.53.07

RÉSUMÉ

C. Apreotesei, O. Ştefănesco, Paula Vasiliad — DISPOSITIFS POUR L'EXTRACTION DES HORMONES STEROÏDES

Les A. ont réalisé deux dispositifs d'extraction utilisables pour les analyses hormonales et pour d'autres opérations d'agitation employées dans les laboratoires. Les résultats de leur expérimentation ont démontré que les appareils réalisent des extractions sans pertes. Le dispositif d'extraction par agitation présente le grand avantage d'assurer un rendement très élevé (de 7 à 17 fois supérieur à celui réalisé par l'agitation manuelle).

ZUSAMMENFASSUNG

C. Apreotesei, O. Ştefănescu, Paula Vasiliad — VORRICHTUNGEN ZUR EXTRAKTION VON STEROIDHORMONEN

Es wurden zwei Extraktionsvorrichtungen, zwecks Verwendung für Hormonanalysen und andere im Labor angewendete Schüttelvorgänge, entwickelt. Ihr versuchsweiser Einsatz zeigte, daß die Geräte verlustlose Extraktionen bewerkstelligen. Das Schüttelextraktionsgerät hat noch den besonderen Vorteil, daß es eine große Leistung (7—17 mal soviel als bei manuellem Schütteln) gewährleistet.

SUMMARY

C. Apreotesei, O. Ştefănescu, Paula Vasiliad — DEVICES FOR THE EXTRACTION OF STEROID HORMONES

Two devices for the extraction have been imagined that can be used for hormone analysis as well as for other operations of stirring in use in the laboratories. The results of the experimentation of these devices have shown that they can manage extractions without looses. The device for extraction by stirring has the particular advantage of high efficiency (7 to 17 times higher than with the manual stirring).

РЕЗЮМЕ

К. Апреотесей, О. Штефэнеску, Паула Василиад — АППАРАТЫ ДЛЯ ВТЯЖКИ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Авторы сконструировали два аппарата для получения вытяжки стероидных гормонов. Эти аппараты могут применяться для соответствующих гормональных определений, а также и для других лабораторных манипуляций, связанных с встряхиванием. Результаты показали, что, при помощи этих аппаратов, гормональные вытяжки могут быть получены без всяких потерь.

Установка для получения вытяжек при помощи встряхивания представляет особые преимущества в смысле обеспечения весьма больших выходов соответствующих гормонов (в 7—17 раз больше по сравнению с ручным встряхиванием).

FARMACIA
vol. XIV, nr. 4, anul 1966

Comprimate cu aminofenazon şi sulfatiazol

V. STĂNESCU, ELENA GHERGHINIU

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacie galenică,
Facultatea de farmacie, Bucureşti

La obţinerea comprimatelor este necesar să se folosească energie pentru umplerea matriţei, pentru efectuarea comprimării şi pentru evacuarea din matriţă. Presiunea exercitată pentru comprimare trebuie să asigure o rezistenţă mecanică corespunzătoare, fără însă să se ajungă la comprimate prea dure care au un timp de dezagregare peste limitele admise. Forţa necesară evacuării comprimatului este dependentă de procesul de frecare dintre feţele laterale ale comprimatului şi pereţii matriţei. Această forţă poate fi diminuată prin folosirea unor excipienţi potriviţi.

Excipienţii antiadezivi au rolul de a evita lipirea masei de comprimat de matriţe şi ponsoane şi de a uşura expulzarea comprimatelor. Majoritatea excipienţilor din această categorie prezintă inconvenientul că au proprietăţi hidrofobe, ceea ce determină o întîrziere a dezagregării comprimatelor. Acidul stearic, stearaţii de calciu şi de magneziu, parafina, untul de cacao şi altele se comportă în acest fel. Din acest motiv, în practică se recurge la limitarea cantităţilor adăugate. În ultima vreme, s-au demonstrat proprietăţile antiadezive ale carbowaxului. Acest excipient este adeziv, solubil în apă şi permite pătrunderea lichidelor în straturile comprimatelor, iar prin aceasta dezagregarea. Cu toate acestea, carbowaxul poate prezenta unele dezavantaje prin faptul că masa aderă de ponsoane şi uneori este întîrziată dezagregarea. Ca excipienţi antiadezivi pot fi folosite emulsiile de siliconi în proporţie de 2.2—2,5‰ care se încorporează în lichidul cu care se face granularea. O altă metodă de încorporare a siliconelor este prepararea aşa-numitului talc siliconat 10% care constituie un excipient antiadeziv şi lubrifiant şi care se adaugă la granulatele uscate înaintea comprimării. În sfîrşit, emulsiile sau uleiurile de siliconi pot fi dispersate peste masa de granulat sub formă de *spray*.

În scopul îmbunătățirii calității unor comprimate, au fost experimentate, în laborator, o serie de formule cu aminofenazon și sulfatiazol.

S-a încercat folosirea ca lubrifiant a carbowaxului 4 000. Tehnica de lucru a constat în dizolvarea carbowaxului în proporție de 1:10 în apă distilată ; cu acest lichid s-a preparat un mucilagiu de amidon, cu care s-a făcut apoi granularea. După uscarea granulatelor, s-a trecut direct la comprimare, folosind o mașină de comprimat manuală de tipul VEB și o mașină de comprimat de tip Erweka.

Formula 1 :

Aminofenazon	30 g
Mucilagiu de amidon 10%	*q. s.*
Carbowax 4 000	*q. s.*
pentru 100 de comprimate	

Formula 1 duce la rezultate bune în ceea ce privește rezistența mecanică a comprimatelor, dar timpul de dezagregare se prelungește peste 2 ore, dacă cantitatea de amidon este de circa 1,5 g. Sporind cantitatea de amidon 2,5—3 g, timpul de desfacere este redus la jumătate, în limitele admise. Operația de comprimare decurge mai bine dacă se folosește 1 g carbowax adăugat sub formă de pulbere fină.

Formula 2 :

Sulfatiazol	50 g
Mucilagiu de amidon	*q. s.*
Carbowax 4 000	1 g
pentru 100 de comprimate	

În formula 2 s-au folosit circa 2 g amidon, respectiv 20 g mucilagiu ca excipient dezagregant. Rezultă comprimate rezistente care se dezagregă în cîteva minute.

Au fost experimentate și alte comprimate cu aceleași substanțe active cu diferiți excipienți lianți și carbowax.

Inițial s-au obținut comprimate corespunzătoare ca formă și rezistență mecanică, dar care aveau timp de dezagregare prelungit, dacă cantitatea de amidon era cea obișnuită. Mărind proporția de amidon, au rezultat comprimate cu tip de dezagregare corespunzător. Aceste comprimate nu se modifică în timp, în ceea ce privește dezagregarea.

O altă constatare o constituie necesitatea de a folosi o presiune sporită pentru comprimare. Produsele sînt de o calitate mai bună dacă sînt obținute cu mașină de comprimat acționată mecanic.

În continuare, au fost experimentate o serie de formule pentru a obține comprimate, în care efectul lubrifiant să fie bun, iar operația de preparare să fie simplificată. Au fost alese substanțe active : aminofenazona și sulfatiazolul.

Influența pulberilor fine și a lubrifianților asupra granulatului a fost cercetată de Hammerness, care a urmărit viteza de scurgere a granulatelor și caracteristicile comprimatelor rezultate ; adăugarea de pulberi fine crește viteza

de curgere la punct optim, după care începe să scadă. Adăugarea la granulat a unui lubrifiant îmbunătăţeşte viteza de scurgere, dar dacă cantitatea acestuia este de peste 2% viteza nu se ameliorează. Depăşind anumite cantităţi de lubrifiant se constată aceleaşi deficienţe ca în prezenţa unor cantităţi de pulbere fină. Dacă alături de lubrifiant se găseşte şi o altă pulbere fină, apare o acţiune sinergică pînă la o limită, după care viteza de curgere scade.

Se ştie că, în general, excipienţii aglutinanţi şi în special cei lubrifianţi se adaugă la granulate înaintea comprimării. Această tehnică de lucru presupune o nouă amestecare a materialului care duce, în general, la un procent de pulbere care poate avea efecte negative asupra umplerii matriţelor şi asupra obţinerii unor comprimate omogene în toate straturile.

De aceea s-a încercat să se obţină granulate care să poată fi supuse direct comprimării fără adaos de excipienţi în această fază. Au fost urmărite proprietăţile fizice ale comprimatelor şi în special variaţia greutăţii, rezistenţei mecanice, grosimea, dezagregarea şi friabilitatea. O categorie de comprimate au fost obţinute folosind ca excipient un amestec de acid stearic 2 g, apă 7 g şi amoniac 1 g, care, la încălzire uşoară, formează o pastă moale. Aceasta, împreună cu mucilagiul de amidon 10%, serveşte la obţinerea granulatelor. În timpul uscării, amoniacul se dezagregă, iar acidul stearic este dispersat fin în masa de granulat.

Comprimarea decurge în condiţii bune, rezultînd comprimate lucioase. rezistente. Acidul stearic are influenţă mai mică asupra măririi timpului de dezagregare, comparativ cu stearatul de magneziu. Au fost experimentate o serie de formule dintre care menţionăm.

Formula 3 :

Sulfatiazol	50 g
Soluţie aglutinantă	*q. s.*
pentru 100 de comprimate	

Rezistenţa mecanică bună, timpul de dezagregare 10 minute.

Formula 4 :

Aminofenazon	30 g
Soluţie aglutinantă	*q. s.*
pentru 100 de comprimate	

Dă rezultate bune în ceea ce priveşte rezistenţa, iar dezagregarea se produce după 10 minute.

Formulele 3 şi 4 au fost experimentate şi în alte variante, folosind ca aglutinanţi mucilagiu de gumă arabică şi mucilagiu de gelatină. Dezagregarea este mai lentă dacă se utilizează mucilagiu de gumă arabică 2% şi cocă de amidon, dar se încadrează în limitele admise, în timp ce aglutinarea cu o soluţie de gelatină duce la componente care se dezagregă rapid în circa 2 minute.

La formele şi variaţiile amintite s-a folosit ca excipient şi talc siliconat, în proporţie de 2 şi 3%, faţă de cantitatea de material, obţinîndu-se compri-

mate cu o dezagregare mai rapidă dar cu o rezistență mecanică scăzută. S-a lucrat cu talc siliconat 10% întrebuințînd silicon D.C. 702. Din cercetările efectuate, s-a dovedit capacitatea antiadezivă a carbowaxului, urmărindu-se încorporarea acestuia sub formă de soluție sau ca atare. Rezultatele sînt bune, apărînd însă necesitatea sporirii cantității de excipient dezagregant. Timpul de dezagregare nu se mărește după o perioadă de păstrare de 12 luni. Totodată nu s-au constatat modificări în timpul conservării. Produsele au un aspect ameliorant, prezentînd o suprafață netedă, lucioasă, uniformă.

BIBLIOGRAFIE

HAMMERNES F. C., THONSON H. O. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1958, vol. 47, p. 58.
KOCH K. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1956, vol. 96, p. 794.
MULLER B., CHAVKIN L. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1954, vol. 43, p. 486.
NELSON E., ARNTD R. J., BUSSE W. L. K. — *J. Amer. Pharm.*, 1957, vol. 46, p. 257.
SALANTA ST., MILOSOVICH G. — *J. Pharm. Sci.*, 1964, nr. 53, p. 562.
SETH P. L., MUNZEL K. — *Pharm. Ind.*, 1958, vol. 20, nr. 7, p. 50.
STRICKLAND W. A., HIGUCHI T. — *Busse L. W.* — *Ann. Amer.*, 1960, vol. 49, nr. 35, p. 40.

Articol intrat în redacție la 10.X.1965.

Indicele de clasificare : 615.412.5:615.778.25

FARMACIA
vol. XIV, nr. 4, anul 1966

Date privind întrebuinţarea unor plante în medicina populară din Raionul Fălticeni

MARIA RETEZEANU, ELENA TARPO, C. CONSTANTINESCU

Lucrare efectuată în Institutul pentru Controlul de stat al medicamentului

Cercetările ştiinţifice din ultimele două decenii, făcute pe plan mondial, dovedesc cu prisosinţă că, în general, plantele folosite în medicina populară constituie un izvor însemnat de medicamente cu importanţă terapeutică. Este de ajuns să amintim că descoperirea remarcabilă a proprietăţilor tranchilizante şi hipotensive ale rezerpinei — alcaloid izolat din *Rauwolfia serpentina* Benth., în 1954, de Schlichter şi colab. (citat de 1) — se datoreşte folosirii de secole, în medicina populară indigenă, ca sedativ, a părţilor subterane ale acestei plante (2).

Condiţiile materiale create în ultimii douăzeci de ani cercetării ştiinţifice din patria noastră au dat posibilitate specialiştilor români să aprofundeze studiul sistematizat al plantelor folosite în medicina noastră populară.

În sprijinul acesteia, amintim rezultatele obţinute în acest timp de cadrele de specialitate de la Facultăţile de farmacie şi medicină din ţară (4—7).

Institutul nostru, luînd, din 1956, în cercetare flora medicinală spontană, în vederea valorificării ei raionale, printre alte obiective a urmărit şi pe cel de a culege toate datele privind folosirea speciilor vegetale în medicina noastră populară. Acest obiectiv se impune cu atît mai mult cu cît ţara noastră, datorită condiţiilor ei pedoclimatice, are o floră spontană foarte bogată, circa 3 600 de specii (8), dintre care peste 10% sînt folosite în medicina populară şi o bună parte în cea ştiinţifică.

Prin culegerea acestor date s-a urmărit şi se urmăreşte să se precizeze, pe baza cercetărilor fitochimice şi farmacologice prevăzute în literatura de specialitate, dacă folosirea acestor plante în medicina populară este sau nu fundamentată. Totodată, pentru speciile nestudiate încă pe plan internaţional, dar folosite în medicina noastră populară, rămîne ca ele să fie supuse unor cercetări minuţioase de laborator (chimie şi farmacologie), pentru a preciza dacă posedă sau nu activitatea indicată de poporul nostru.

În cadrul acestor obiective, vom prezenta unele date privind speciile folosite de localnicii din Raionul Fălticeni în tratamentul unor boli. De asemenea, vom căuta, pe baza cercetărilor făcute în alte ţări şi la noi, să arătăm dacă folosirea lor este sau nu fundamentată ştiinţific.

De la început subliniem că ne vom limita numai la întrebuinţarea în scopuri medicale locale, iar speciile identificate vor fi prezentate în ordinea alfabetică.

Abies alba Mill — brad alb şi *Picea excelsa* (Lam.) *Link* — molid (Familia *Pinaceae)* (8, 9).

În Raionul Fălticeni localnicii folosesc de la bradul alb şi molid conurile tinere, denumite de ei „cucuruz de brad". Sub formă de sirop, ele sînt întrebuinţate în tratamentul afecţiunilor pulmonare. Această folosire în medicina populară locală în bună parte este justificată ştiinţific (22), datorită prezenţei — în cantităţi apreciabile —

a uleiurilor volatile, bogate în sescviterpene, uleiuri, cu compoziţie chimică înrudită cu aceea a oleului de terebentină (23). Într-adevăr, în trecut, cînd arsenalul de medicamente destinate tratamentului afecţiunilor pulmonare era redus, medicina ştiinţifică a utilizat, pe scară întinsă, oleul de terebentină (25).

Alchemilla glaberrina Schmidt şi *Alchemilla hybrida* L. Mill (Familia *Rosaceae*): creţişoară (8, 9), denumită de localnici închegăţică. De la aceste plante se folosesc frunzele sub formă de infuzie sau decoct, ca antidiareic.

Menţionăm că această plantă este întrebuinţată încă din timpurile cele mai vechi în medicina populară a diverselor popoare din Europa, în combaterea catarului stomacal şi intestinal, avînd proprietăţi astringente (10, 15, 47).

Studiile chimice asupra speciilor de creţişoară au arătat că părţile lor aeriene sînt foarte bogate în taninuri, fapt care explică acţiunea antidiareică a acestei plante şi denumirea sugestivă dată de localnici (10, 11, 14, 15, 23, 47).

Allium cepa L. (Familia *Liliaceae*); ceapă (8, 9).

Deşi în medicina noastră populară ceapa este mult folosită ca diuretic şi antiseptic, în schimb în Raionul Fălticeni sucul obţinut prin presarea bulbilor acestei plante se întrebuinţează intern în tratamentul cancerului. În timp ce folosirea ei ca diuretic (10, 20, 47) şi antiseptic (19, 20) este justificată ştiinţific, datorită cvercetolului (flavonoid) şi produşilor intermediari rezultaţi din descompunerea dihidroaliinei (24), literatura de specialitate nu menţionează date privind eventuale proprietăţi antineoplazice ale sucului de ceapă.

Arctium lappa L. (Familia *Compositae*): brusture (8, 9).

Rădăcinile acestei plante sînt folosite de localnici sub formă de decoct ca loţiuni capilare, care activează creşterea părului, lucru citat şi în literatura de specialitate (13, 26, 27).

Arnica montana L. (Familia *Compositae*): arnica (8, 9).

Maceratul alcoolic de arnică este folosit ca cicatrizant al rănilor, atît la oameni, cît şi la animale, întrebuinţare confirmată şi de medicina ştiinţifică (11, 13, 19, 27, 28, 29, 47). Ar fi posibil ca în proprietăţile cicatrizante ale acestei plante un rol important să-l aibă şi activitatea sa antimicrobiană, pusă în evidenţă în ultimii ani (30).

Artemisia absinthium L. (pelin) şi *Artemisia vulgaris* L. (pelinariţă) (Familia *Compositae*) (8, 9).

În acest raion, plantele sînt întrebuinţate sub formă de infuzie sau decoct contra icterului, iar maceraţia alcoolică ca tonic amar.

În cele mai multe cazuri, literatura de specialitate citează utilizarea pelinului ca tonic aperitiv (2, 10—20, 25, 31, 47), acţiune datorită principiilor săi amari — absintina şi anabsintina (23, 29, 47).

Folosirea pelinului ca colagog este citată în literatură (11, 14, 47), însă cercetările făcute la noi în ţară de către Gh. Niculescu şi colab. demonstrează că extractul de pelin nu măreşte secreţia biliară (21).

Betula verrucosa Ehrh. (Familia *Betulaceae*): mesteacăn (8, 9).

Mesteacănul este mult folosit în medicina populară, însă prea puţin întrebuinţat în cea ştiinţifică.

În alte ţări, din sucul scurs primăvara prin incizii făcute în tulpinile acestui arbore, se prepară o loţiune folosită contra căderii părului numită „Birkenwasser“ (11, 17, 32). Localnicii din Raionul Fălticeni obţin, din ramurile de mesteacăn, prin decoct, o loţiune utilizată tot în acelaşi scop, aceasta datorindu-se probabil substanţelor chimice pe care le conţine şi în special saponinelor şi uleiului volatil (11, 19, 23).

Carum carvi L. (Familia *Umbelliferae*): chimen (8, 9).

Fructele de chimion — local denumite secărică — sînt folosite sub formă de infuzie cu proprietăţi calmante şi carminative în afecţiunile stomacale, proprietăţi datorite uleiului esenţial pe care îl conţin, acţiune confirmată şi de literatura de specialitate (13—19, 22, 23, 29, 31, 33, 47).

Centaurium umbellatum Gilib. (Familia *Gentianaceae*): fierea pămîntului (9), denumită în această regiune potroacă, este folosită sub formă de infuzie contra malariei. În literatura de specialitate se menţionează proprietăţile febrifuge ale acestei specii (10, 11, 20, 47), fapt care ar justifica utilizarea ei în medicina populară a Raionului Fălticeni. Mai amintim că, în medicina veche, această plantă înlocuia coaja de China (26).

Crataegus monogyna Jaqc. (Familia *Rosaceae*): păducel (8), numit de localnici măcieş

Diversele organe ale acestei plante, frunze, flori și fructe sînt folosite sub formă de infuzie și decoct ca hipotensiv și cardiotonic. Utilizarea lor în afecțiuni cardiace, în special de natură coronariană, au cîștigat și cîștigă teren în medicina științifică (11, 12—20, 29, 31, 47).

Cercetările fitochimice, făcute în special în ultimii douăzeci de ani, justifică — prin varietatea naturii chimice a principiilor active — acțiunea terapeutică a acestei plante. Tot rezultatele acestor cercetări demonstrează că proprietățile sedative, cardiace, antispasmodice, slab hipotensive și vasodilatatoare ale coronarelor sînt judicios folosite în medicina noastră populară.

Laserpitium latifolium L. (Familia *Umbeliferae*) : smeoaică (8, 9), denumire folosită și de localnici.

Rădăcina acestei plante este întrebuințată sub formă de infuzie sau decoct în afecțiunile stomacale și hepatice.

În literatura de specialitate cercetată de noi, am găsit foarte puține indicații în legătură cu întrebuințarea acestei plante în afecțiunile de mai sus (16). Probabil că folosirea rădăcinilor de la această plantă se datorește oleului eteric pe care îl conține (34, 35).

Leonurus cardiaca L. și *Leonurus quinquelobatus Gilib.* (Familia *Labiatae*) : coada leului (8), talpa gîștei (9).

Planta este utilizată local sub formă de infuzie, ca sedativ în afecțiunile cardiace, proprietăți citate și în medicina științifică (1, 19, 27, 28, 36, 37, 47). Zverev (38), prin lucrările sale, confirmă eficacitatea extractelor de *Herba leonuri* în tratamentul nevrozelor și bolii hipertonice.

Semnalăm că din cercetările efectuate la noi de către Velluda și colab. (39), rezultă că această plantă are acțiune în tulburările funcționale datorite dezechilibrului nervos, distoniei vegetative, stării de neliniște (27, 29, 31, 52).

Lilium candidum L. (Familia *Liliaceae*) : crin alb (9).

Maceratele de flori se utilizează în afecțiunile oculare, acțiune confirmată de unele cercetări științifice (16).

Phaseolus vulgaris L. (Familia *Leguminosae*) : fasole (8, 9).

Local se folosesc păstăile uscate fără semințe, sub formă de infuzie sau decoct în afecțiunile renale.

Acțiunea diuretică se datorește aminoacizilor (arginina, asparagina, tirozina și triptofanul etc.), care se găsesc în păstăi (12, 23, 26, 27, 33, 40, 47).

Physalis alkekengi L. (Familia *Solanaceae*) : păpălău (8, 9).

În Raionul Fălticeni fructele acestei plante sînt întrebuințate ca infuzie în tratamentul furunculozei.

Din timpurile cele mai îndepărtate aceste fructe s-au folosit în medicina populară de la noi și din alte țări ca diuretic (9—11, 20, 26, 47).

Plantago sp. (Familia *Plantaginaceae*) : pătlagină (8, 9).

Frunzele speciilor de *Plantago* și în special de *Plantago media, P. major* și *P. lanceolata* am putea să spunem că au aceeași întrebuințare în medicina noastră populară, indiferent de regiunea cercetată. Ele, atît în Raionul Fălticeni, cît și în alte părți ale țării, sînt folosite cu succes în tratamentul abceselor și ca cicatrizant extern al rănilor (10, 11, 19, 20, 23, 27, 41, 42).

Multiplele studii efectuate, în special în ultimii ani, au confirmat acțiunea cicatrizantă a frunzelor de pătlagină (27, 38), acțiune în care un rol important se atribuie fitoncidelor pe care le conțin (43).

De asemenea, în Raionul Fălticeni localnicii mai folosesc frunzele de pătlagină contra astmului și ca expectorant, proprietăți care se datoresc, în parte, substanțelor mucilaginoase (13, 17, 19, 20, 27, 40).

Quercus robur L. (Familia *Fagaceae*) : stejar (8, 9).

Coaja arborelui, macerată în oțet, la care se adaugă și alaun, se folosește de către localnici în gingivite, întrebuințare citată și de Zemlinski (20).

Această acțiune se datorește fenolilor și polifenolilor ce au proprietăți astringente, antiflogistice și antiseptice (12, 13, 15, 26, 27, 47).

Rosa sp. (Familia *Rosaceae*) : măceș (8, 9).

Fructele de măceș, numite local cadadîri, sînt folosite ca tonifiante sub formă de macerație alcoolică. Această acțiune este confirmată de cercetări și se datorește conținutului său în vitamină C și provitamină A (23, 26, 27, 29, 33).

De asemenea, localnicii le mai folosesc sub formă de decoct în afecţiunile cardiace, probabil datorită vitaminei P, pe care o conţin fructele (9, 27, 29, 33).

Rumex sp. (Familia *Polygonaceae*) : ştevie (8, 9).

În Raionul Fălticeni cresc din abundenţă numeroasele specii de *Rumex*, denumite de localnici prin termenul general de ştevie. Indiferent de specie, în medicina populară locală, rădăcina acestei plante se foloseşte în afecţiuni hepatice. Subliniem că Héraud (22) contestă acţiunea ştevieі în tratamentul icterului.

Tot în acest raion seminţele de ştevie se folosesc în medicina veterinară populară ca antidiareic, proprietate verificată şi confirmată recent de Kisgyögy şi Adam (44). Ei au stabilit că extractul apos de *Rumex crispus* opreşte dezvoltarea unei serii de microorganisme, precizînd că, în anumite diluţii, extractul acţionează selectiv asupra agenţilor patogeni ai dizenteriei, fără a inhiba dezvoltarea altor bacterii (3, 19, 20, 45).

Sambucus nigra L. (Familia *Caprifoliaceae*) : soc (9).

Localnicii folosesc infuzia de flori ca sudorific, întrebuinţare identică cu cea din medicina ştiinţifică.

În uz veterinar se întrebuinţează florile de soc ca stomahic la bovine, acţiune fundamentată ştiinţific (46).

Tanacetum vulgare L. (Familia *Compositae*) : vetrice (8, 9), denumită de localnici limbricariţă, datorită folosirii ei ca vermifug, lucru confirmat şi de literatura de specialitate (10, 11, 13, 15, 26, 31, 47, 48).

După unii autori, acţiunea antihelmintică se datoreşte uleiului eteric bogat în tuionă (27).

Folosirea acestei plante ca vermifug nu se recomandă, deoarece uleiul duce la accese de tip rabic (turbarea tanacetică) (14).

Vinca minor L. (Familia *Apocynaceae*) : merişor (8).

În Raionul Fălticeni, această plantă este cunoscută sub denumirea de brebănoc ; ea este folosită sub formă de infuzie sau decoct ca laxativ şi purgativ, întrebuinţare nemenţionată în literatura de specialitate. Este interesant faptul că *Vinca* este folosită nu numai în medicina noastră populară, dar şi în aceea a altor ţări, însă în alte boli decît cele menţionate mai sus (10, 11, 15, 20, 27, 28, 29).

Rămîne însă ca cercetările viitoare să precizeze dacă folosirea ei în medicina populară ca laxativ şi purgativ este sau nu fundamentată ştiinţific.

Vitis vinifera L. (Familia *Vitaceae*) : viţa de vie (8, 9). Seva recoltată primăvara se foloseşte în boli de ochi, întrebuinţare citată în literatură (16, 47, 49).

Viscum album L. (Familia *Loranthaceae*) : vîsc (8, 9).

În medicina populară din acest raion, se foloseşte maceraţia apoasă a frunzelor şi ramurilor de vîsc ca hipotensiv.

Literatura de specialitate recomandă preparatele de vîsc în aceleaşi scopuri (10, 11, 12, 14, 15, 17, 19, 27, 29, 33, 40, 47).

Pora şi colab. (citaţi de 50) au întreprins o serie de cercetări din care reiese că administrarea orală dă rezultate bune în boala hipertonică.

Acţiunea hipotensivă s-ar datori, după unii autori, saponinelor, colinei şi acetilcolinei (27, 33, 40).

CONCLUZII

1. Privite în ansamblu, plantele folosite în medicina populară în Raionul Fălticeni, se observă că, în marea lor majoritate, întrebuinţarea lor este justificată, deoarece localnicii — cu unele excepţii — le administrează aproape în aceleaşi boli indicate şi în medicina ştiinţifică ; de exemplu : conurile tinere de *Abies alba* şi *Picea excelsa* în afecţiuni pulmonare ; *Artemisia absinthium* ca tonic amar ; fructele de *Carum carvi* pentru proprietăţile sale calmante şi carminative, proprietăţile vitaminizante ale fructelor de *Rosa* sp., florile de *Tanacetum vulgare* ca antihelmintice, florile de *Sambucus nigra* ca sudorifice etc.

2. Din cele precizate în lucrare, reiese că în raionul Fălticeni se folosesc specii pentru care nu avem nici o indicaţie în literatura de specialitate ; cu siguranţă că cercetările chimice şi farmacologice ar putea duce la rezultate interesante asupra întrebuinţării rădăcinilor de *Laserpitium latifolium* în afecţiuni hepatice, a plantei *Vinca minor* ca laxativ şi purgativ.

3. Semnalăm şi faptul că unele din plantele medicinale folosite în medicina noastră populară au aceleaşi întrebuinţări ca şi în medicina altor popoare.

BIBLIOGRAFIE

1. TEFAS D., STAN T. — Alcaloizii, Ed. medicală, Bucureşti, 1962.
2. PARIS R. — Actualités pharmacologiques, Ed. Masson, Paris, 1956.
3. RAĆZ G. — *Farmacia (Buc.)*, 1960, vol. VIII, nr. 2, p. 97.
4. CONSTANTINESCU E., SOMMER L., FORSTNER S., ALBULESCU D., REPTA M. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, vol. XI, nr. 2, p. 81.
5. PETER M., RAĆZ G., PETER MARIA — *Farmacia (Buc.)*, 1963, vol. XI, nr. 4, p. 229.
6. CONSTANTINESCU E., CRISTEA E., FORSTNER S. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, vol. XI, nr. 10, p. 611.
7. FESZT GH., RAĆZ-KOTILLA E., BERCZ I., RAĆZ G. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, vol. X, nr. 11, p. 278.
8. * * * — Flora R.P.R., Ed. Acad. R.P.R., vol. I—IX, 1952.
9. PANŢU C. — Plantele cunoscute de poporul Român, Ed. Minerva, Bucureşti, 1906.
10. MÉRAT F. V. — Dictionnaire universel de matière médicale et de thérapeutique génèrale, Ed. Meguignon-Marois, Paris, 1829.
11. MADAUS G. — Lehrbuch der biologischen Heilmittel, Ed. G. Thieme, Leipzig, 1938.
12. STOIANOV N. — Naşite lecebni i blagouhanni raştenia, Sofia, 1949.
13. * * * — Receptariusz Zielarski Warzawa Herbapol, 1960.
14. PLANCHON L., BRETIN P., MANCEAU P. — Précis de matière médicale, Paris, 1946.
15. PULCHART M. — Odborný Préhled Rostlinných Drog a Sezman Léčin, Praga, 1956.
16. BONNIER G. — Flore complete de France, Suisse et Belgique, Neuchatel, 1885.
17. BLAZEK Z., KUČERA M., HUBÌK J. — Lécivé restliny ve sbéru a v Kulturc, Praga, 1956.
18. NARODETZKI A. — La medecine végètale, Paris, 1913.
19. GAMMERMAN A. F. — Farmacognozie, Moscova, 1952.
20. ZEMLINSKI S. E. — Lekarstvennie rastenia SSSR, Moscova, 1951.
21. NICULESCU GH., GUŢĂ A., DINU-OANCEA C., ANISIE P. — *Farmacia (Buc.)*, 1954, vol. 2, nr. 3, p. 37.
22. HÉRAUD A. — Nouveau Dictionnaire de plantes médicales, Paris, 1927.
23. WEHMER H. — Die Pflanzenstoffe, Ed. G. Fischer, Jena, 1929.
24. STACHEL H. — *Dtsch. Apoth. Z.*, 1961, vol. 101, nr. 40, p. 1 233.
25. RICHAUD A. — Précis de thérapeutique et de pharmacologie, Ed. Masson, Paris, 1914.
26. POPESCU M. — Galenoterapia, Bucureşti, 1943.
27. COICIU EVD., RAĆZ G. — Plantele medicinale şi aromatice, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1962.
28. PARIS R., MOYSE H. — Arbégé de matière médicale, Ed. Vigot, Paris, 1961.
29. * * * — Produse farmaceutice româneşti, M.S.P.S., Bucureşti, 1964.
30. SOKOLOVA S. D., BOCHAROVA D. A., MILENINA N. G. — *Uch. Zap. Pyatigorskii Farmasevt Inst.*, 1961.
31. REUTTER L. — Traité de matière médicale, Ed. J. Baillière, Paris, 1923.
32. FRERICHS G., ARENDS G., ZÖRNIG H. — Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Ed. J. Springer, Berlin, 1930.
33. CONSTANTINESCU D., CONSTANTINESCU C. — Formular fitoterapeutic M.S.P.S., Bucureşti, 1958.
34. GEISSLER ED., MOELLER J. — Real Encyclopedie der gesammten Pharmacie, vol. VI, Jena, Leipzig, 1889.
35. RITTER C. D., VON SCHROFF — Pharmacognosie, Ed. W. Braumüller, Viena, 1869.
36. * * * *Acta phytoterapeutica*, 1963, ianuarie, p. 3.
37. SASS E. I. — Fitoterapia, Izd. Akad. Med. Nauk SSSR, Moscova, 1952.
38. ZVEREV V. V. — *Bjull. Nihfi*, 1931 ; *Chem. Zbl.*, 1932, nr. 11, p. 401.
39. VELLUDA C. C., ŢICŞA I., POP S., OANTAK W. — Lucrările prezentate la Conferinţa naţională de farmacie, 1958, p. 678.
40. WEISS R. F. — Lehrbuch der Phytotherapie, Ed. Hippokrates, Stuttgart, 1962.
41. ALBEAŢĂ E. — *Gyögy. Ertesito (Tg. Mureş)*, 1957, nr. 1.
42. MIRZOIAN S. A., PERIHANIAN A. I., TATEVOSIAN T. S. — Lekarstvennie rasteniia Armenii i ih lecebnie preparati, Erevan, 1949.

43. FELKLOVA M. — *Pharm. Zentralh.*, 1958, vol. 97, p. 61.
44. KISGYÖGY Z., ADAM L. — *Rev. Med. (Tîrgu-Mureş)*, 1957, vol. 3, p. 48.
45. ILIEŞ G., RAĆZ G. — Comunicări de botanică, 1963, vol. 11, partea 11-a, p. 269.
46. MOSKOV I. E. — Veterinaria farmacologia, Medghiz, Moscova, 1956.
47. NEGRI G. — Nuovo Erbario figurato ulrico, Ed. Hoepli, Milano, 1960.
48. IGNATIEVA N. S. — *Apt. Delo*, 1960, nr. 4, p. 26.
49. KROEBER L. — Das Neuzeitliche Kräuterbuch, vol. I, partea a III-a, Ed. Hippokrates, Stuttgart, Leipzig, 1935.
50. DIEPENBROCK I. — Gehes Codex der pharmazeutischen Spezialpräparate mit Angaben über Zusammensetzung Indicationen, Zubereitungsformen und Herstetter, Ed. Wissenschaftliche M.B.H., Stuttgart, 1960.
51. * * * — *Larousse médical illustré*, 1929.
52. RAĆZ G. — *Farmacia (Buc.)*, 1959, vol. VII, p. 387.

Articol intrat în redacţie la 14.XII.1964.

Indicele de clasificare : 615.32:615.89.

FARMACIA
vol. XIV, nr. 4, anul 1966

Un aspect din viața farmaceutică românească de acum o sută de ani

G. Brătescu

Perioada anilor 1855—1875 este cu adevărat hotărîtoare în istoria farmaciei românești. În această perioadă se întemeiază un autentic învățămînt farmaceutic; se trece la reglementarea modernă (în cadrul general al organizării sanitare) a preparării și vînzării medicamentelor; se alcătuiesc primele două ediții ale „Farmacopeei române"; se înființează corpul farmaciștilor militari; se constituie cele dintîi asociații farmaceutice profesionale și științifice; se inițiază primele publicații periodice ale farmaciștilor. Dar nu asupra acestor evenimente, studiate în istoriografia medico-farmaceutică vrem să insistăm aici. Ne vom ocupa de un alt aspect semnificativ al trecutului farmaciei noastre, și anume de frămîntările determinate de intrarea în scenă, către această epocă, a unui important lot de farmaciști români.

Pînă acum un secol, cu puține și cîteodată discutabile excepții, spițerii care au activat în țările noastre erau străini, foarte adesea veniți din Austria sau de prin părțile Germaniei. Mulți se instalau aici doar cu scopul mărturisit de a face avere, eventual pentru a se înapoia, spre bătrînețe, în ținutul de baștină, după ce vor fi lăsat la conducerea oficinei lor de la noi cîte un fiu, ginere sau nepot. Dar numeroși dintre vechii spițeri ajunseseră să se simtă acasă în orașele noastre. Uneori ei au jucat un rol onorabil în viața culturală și obștească de aici, remarcîndu-se în activitatea economică, politică, diplomatică și științifică desfășurată în această parte a lumii.

Nu trebuie uitat că cele dintîi preocupări sistematice pentru botanică, chimie, mineralogie și hidrologie medicală le-au manifestat la noi mai cu seamă farmaciștii. Menționăm în această privință aportul merituos al acestora la lărgirea cercului de interese al „Societății medico-naturaliste" din Iași, în primele decenii de ființare ale acestei înaintașe a asociațiilor științifice românești.

Fondarea, în preajma Unirii Principatelor, a Școlii naționale de medicină și farmacie a îngăduit accesul la studii farmaceutice temeinice al unui număr tot mai important de tineri români, care, pînă atunci, fie că, datorită lipsei de mijloace materiale, nu puteau merge la învățătură în străinătate, fie că, datorită intereselor familiale ale spițerilor, nu erau admiși la practica far-

maceutică în oficinele care funcţionau la noi. Absolvenţii Şcolii de farmacie din Bucureşti au fost la început plasaţi în cadrul serviciului sanitar militar şi al instituţiilor spitaliceşti. Doctorul Carol Davila, care cumula pe atunci funcţiile de director al Şcolii naţionale de medicină şi farmacie, de conducător al Serviciilor sanitare civil şi militar şi de efor al Spitalelor civile, veghea cu părintească solicitudine la judicioasa utilizare a capacităţii şi a elanului foştilor săi elevi. Dar tot adăugîndu-se noi promoţii de licenţiaţi şi magiştri în farmacie pregătiţi de Şcoala din Bucureşti, găsirea unui loc de muncă pentru fiecare dintre ei a început să devină anevoioasă.

Aşa se face că în acest sector, ca şi în altele ale vieţii economice, politice şi administrative, se schiţează tot mai clar un conflict între postulanţii de diferite naţionalităţi, fenomen inevitabil pentru epoca afirmării relaţiilor capitaliste. Veleităţile tinerii burghezii româneşti se manifestau la fel în domeniul practicii medicale : absolvenţii şcolii lui Davila, fie cei care intraseră în slujbă îndată după dobîndirea titlului de licenţiat, îşi arătau tot mai deschis nemulţumirea pentru „monopolizarea“ de către neautohtoni a unor poziţii în ierarhia administraţiei sanitare. Sînt cunoscute, de pildă, protestele, care, în 1861, au urmat numirii lui Th. Glück într-un post de medic primar la Spitalul central al Spiridoniei din Iaşi. Dar în sectorul medical concurenţa se dovedea a fi mai puţin aprigă decît în cel farmaceutic ; grabnica extindere a reţelei medico-sanitare, mai cu seamă prin înfiinţarea instituţiei medicilor de arondisment, precum şi dezvoltarea învăţămîntului medical superior, îngăduiau plasarea fără mari dificultăţi a oricărui solicitant, chiar a celor foarte pretenţioşi. În ceea ce priveşte farmacia, lucrurile stăteau altfel : numărul oficinelor autorizate era limitat, iar succesiunea la conducerea lor era dependentă de privilegii familiale, nemaivorbind de faptul că pentru deschiderea unei noi farmacii se cereau fonduri băneşti de care absolvenţii şcolii din Bucureşti, recrutaţi de obicei din păturile mai puţin înstărite, nu puteau decît arareori dispune.

Pe de altă parte, înşişi vechii spiţeri s-au simţit îndemnaţi să se coalizeze împotriva „primejdiei“ pe care o reprezentau, pentru interesele lor comerciale, tot mai numeroşi diplomaţi în farmacie ieşiţi din şcoala bucureşteană. Acesta este probabil sensul întemeierii, în 1867, a „Asociaţiei asistenţilor în farmacie“, pusă sub preşedinţia lui Andreas Frank. Statutele societăţii au fost aprobate printr-un decret domnesc din 15 iulie, textul lor fiind reprodus în *Monitorul medical* din 15 august 1867.

La sfîrşitul aceluiaşi an, aşa cum aflăm dintr-un document arhivistic, licenţiatul în farmacie Mihai Stăncescu îi comunica doctorului Davila, iar acesta a sesizat mai departe Ministerul Cultelor şi Instrucţiunii Publice că „în Bucureşti există o asociaţiune de farmacişti, care liberează diplome de asistenţi în farmacie“, încălcînd astfel drepturile de care se bucura în exclusivitate Şcoala de farmacie (*Arhivele Statului Bucureşti*, fondul Ministerului Instrucţiunii, dosarul nr. 382/1867, f. 120 şi 121). Întrucît această întîmpinare va fi rămas fără rezultat, Davila revine la 2 martie 1868 cu semnalarea că numeroşi farmacişti au dobîndit libera practică în România de la ceea ce directorul Şcolii din Bucureşti numeşte „Asociaţia farmaceutică străină“, fapt care, subliniază Davila, împiedică „elevii acestei şcoale de a putea dobîndi dreptul deschiderii a vreunei farmacii în ţară“. Adresa este însoţită de lista celor 16 farmacişti străini care obţinuseră libera practică la noi în 1866—1867 (*Arhivele Statului Bucureşti*, fondul Ministerului Instrucţiunii, dosarul 536/1868, f. 449—450). În acelaşi dosar se păstrează statutele „Asociaţiunii asistenţilor în farmacie în Principa-

tele Unite Române", într-o broşură cu text bilingv (român şi german), purtînd în frunte, ca pentru a sugera o „înaltă protecţie", stema principelui înrudit cu dinastia prusiană. Din statut reiese că asociaţia avea ca obiectiv principal acordarea de ajutoare materiale şi „culturale" membrilor săi, incluzînd indemnizaţii pînă la plasarea în muncă, plata spezelor de călătorie în străinătate şi subvenţii pentru studii superioare.

Bănuim că tot o răbufnire a acestui război mai mult sau mai puţin ascuns dintre farmaciştii de diferite naţionalităţi este şi referatul pe care, în martie 1868, îl înaintează Ministerului Instrucţiunii chimistul Alexie Marin, în legătură cu traducerea făcută de farmacistul A. Trausch după manualul de chimie anorganică şi organică al lui Friedrich Hinterberger : „Această traducţiune — opinează Marin — nu dă bine cugetarea autorului în limba română, nu este corectă în privinţa limbii şi a ortografiei primite şi traducătorul nu urmează în nomenclatura chimică regulile ce se observă la numirea corpilor". Drept care. Consiliul permanent al instrucţiunii a fost de părere ca lucrarea să nu fie acceptată drept manual didactic (*Arhivele Statului Bucureşti,* Ibid., f. 321—322).

La 13 octombrie 1869, doctorul Davila se adresează Ministerului Instrucţiunii, informîndu-l că, în „tabloul personalului medical din ţară", publicat recent de Direcţia generală a serviciului sanitar, figurează numai vechii farmacişti. Directorul Şcolii naţionale de medicină şi farmacie, instituţie în curs de desfiinţare, datorită întemeierii Facultăţii de medicină din Bucureşti, a ţinut să prezinte, cu acest prilej „lista de *farmacişti români* care au obţinut diploma (sic !) de licenţiat şi magistru în farmacie şi care au tot aceleaşi drepturi ca şi farmaciştii străini". Mai mult încă, Davila propunea „de a se face un proiect de lege special, spre a opri cu totul introducerea farmaciştilor străini în ţară" (*Arhivele Statului Bucureşti,* fondul Ministerului Instrucţiunii, dosar nr. 127/1869 f. 657—661).

Cu binecunoscuta sa stăruinţă, doctorul Davila revine la 2 martie 1870, de data aceasta în legătură cu publicarea în *Monitorul oficial* a programului concursului pentru deschiderea farmaciilor în România, program care prevedea formarea unui juriu examinator, compus din doi membri ai Consiliului medical superior şi din membrii Comisiunii farmaceutice, deci cu excluderea reprezentanţilor Facultăţii de medicină şi ai Şcolii de farmacie. „Subsemnatul — continuă Davila — în calitatea mea de director al Şcolii de medicină şi farmacie, în faţa unei asemenea măsuri care dă precădere unei comisiuni (a) farmaciştilor compusă din străini, de oameni care înainte de toate are interesul lor comercial, cînd în România există bărbaţi însărcinaţi a preda aceste ştiinţe în şcoală şi facultăţi, nu pot fără a atrage atenţiunea Dvs., căci sînt sigur că toţi farmaciştii români vor protesta asemenea. În interesul demnităţii învăţămîntului farmaciştilor români ieşiţi din Şcoala de farmacie şi al acelora care urmează cursurile acestei şcoale, vă rog... a interveni să se modifice compunerea juriului examinator", în care ar fi urmat să intre doar un reprezentant al Consiliului medical superior, doi profesori ai Facultăţii de medicină şi doi profesori ai Şcoii de farmacie (*Arhivele Statului* Bucureşti, fondul Ministerului Instrucţiunii, dosarul nr. 126/1869, f. 169).

Dar curînd Şcoala de farmacie, întemeiată prin strădania lui Carol Davila, a încetat să mai existe. Nu putem să nu vedem în dispariţia acestei instituţii, atît de utile şi atît de promiţătoare ca rezultate după mai bine de un deceniu de funcţionare, şi efectul lipsei de bunăvoinţă a celor care deţineau poziţiile

dominante în viaţa farmaceutică a ţării şi care nu vedeau cu ochi buni propăşirea unei astfel de pepiniere de noi profesionişti.

Merită de notat că, în 1871, după încetarea activităţii şcolii lui Davila, preşedintele Colegiului farmaceutic a trimis farmaciştilor din întreaga ţară o circulară prin care îi sfătuia să primească în oficinele lor elevi la învăţătură şi practică, atrăgînd totodată atenţia patronilor farmacişti că o asemenea atitudine este „nu numai în interesul acestor elevi, dar şi în interesul întregii noastre corporaţiuni, spre a manifesta prin fapte că noi nu ne opunem de-a forma farmacişti români şi spre a dezrădăcina pentru totdeauna opiniunea greşită ce ne impută asemenea tendinţe exclusiviste cu totul nefondate" (3).

În acelaşi an, 1871, a început să apară la Bucureşti *Foaia Societăţii farmaciştilor români*, organul unei asociaţii, înfiinţată în 1869, tocmai cu scopul principal de a apăra interesele absolvenţilor şcolii create de Davila. Acesta a fost ocrotitorul şi sfătuitorul permanent al membrilor „Societăţii farmaciştilor români", ca de pildă în cadrul campaniei desfăşurate în noiembrie 1871 pentru „căderea monopolului de farmacii". Din memoriul înaintat cu această ocazie Consiliului comunal al Capitalei aflăm că, din cei 30 de licenţiaţi ieşiţi din Şcoala naţională, nici unul nu izbutise încă să deschidă o farmacie, datorită impedimentelor de tot felul ridicate de către cei care influenţau reglementarea şi organizarea practică a comerţului farmaceutic (1).

Inaugurînd, în 1887, cursul său de clinică medicală la catedra nou înfiinţată la Spitalul „Brîncovenesc", Nicolae Kalinderu s-a simţit dator să rostească şi un cuvînt omagial: „Doctorul Davila, dacă n-ar avea decît meritul descoperirii inteligenţei românului, încrederea în viitorul său ca fiinţă cultivabilă, educabilă în ştiinţa medicală..., aceasta ar fi suficient pentru a-i conserva eterna noastră recunoştinţă" (2). Cuvintele acestea sînt pe deplin valabile şi în ce priveşte preocuparea medicului şi farmacistului Carol Davila pentru progresul farmaciei româneşti, sprijinind, din toate puterile, pe tinerii dornici să se consacre acestei activităţi practice şi ştiinţifice. Nu trebuie să pierdem de altminteri din vedere că însuşi Davila nu era român de origine, ba chiar că şi pe el l-au gratificat adversarii cu epitetul insultător de „străin". Un motiv în plus să deplorăm unele excese naţionaliste, manifestate de ambele tabere, în cursul luptei pentru afirmarea farmaciei româneşti de acum o sută de ani. De fapt, nici nu putea să se întîmple altfel, cînd în joc erau interesele materiale contradictorii ale diferitelor fracţiuni ale burgheziei.

BIBLIOGRAFIE

1. *** — *Foaia Societăţii farmaciştilor români*, 1871, nr. 11, p. 166.
2. KALINDERU N. — Introducţiune la Clinica medicală din Spitalul „Brîncovenesc", Bucureşti, 1887, p. 8.
3. VINTILESCU I. — Învăţămîntul farmaceutic în România, Bucureşti, 1942, p. 48.

Articol intrat în redacţie la 19.II.1965.

Indicele de clasificare: 615 (09).

DIN ACTIVITATEA SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Activitatea Societății de farmacie în cursul anului 1965 în diferite subfiliale ale Filialei Galați a fost următoarea:

Subfiliala Galați

Ianuarie: Alina Bindea — „Incompatibilitățile antibioticelor".
Februarie: M. Schwartz, în colaborare cu Dr. V. Popa — „Rolul enzimelor în terapeutică, chimie, biologie și în industria medicamentelor".
Martie: Melania Ursache — „Organizarea punctelor farmaceutice de gradul II".
Aprilie: Conf. E. Grigorescu (I.M.F. Iași) — „Biosinteza principiilor active".
Mai: Georgeta Satmari — „Folosirea *tween*-ului în prezența sulfului în soluțiile hidroalcoolice".
Iunie: A. Iarosz — „Tuberculostaticele de sinteză".
Iulie: Zoe Niculescu, Evdochia Popa — Complexul vitaminic B în regimul vegetal"
August: T. Bayer, Z. Surmașcu — „Produsele vegetale în evoluția Farmacopeelor române".
Septembrie: Alina Bindea — Noutăți în prepararea soluțiilor extractive apoase".
Octombrie: Georgeta Popa, Eug. Pavel — „Utilizarea agenților tensioactivi la masa de receptură".
Noiembrie: Marcela Bauer, A. Bauer — „Corectarea gustului și mirosului unor prescripții magistrale".
Decembrie: Elena Veneri — „Probleme de etică și deontologie farmaceutică".

Subfiliala Brăila

Ianuarie: Carol Flandra — „Vitamine noi din grupa B utilizate în terapeutică".
Februarie: V. Stănescu — „Preparate cu corticosteroizi".
C. Rarinca — „Soluții și insolubilități".
Martie: A. Buhoci — „Studiul unor probleme privind monografiile din Farmacopeea română, ed. a VII-a.
Aprilie: E Teodoru — „Utilizarea *tween*-urilor la receptură".
M. Popescu — „Prepararea soluțiilor injectabile în farmacie".
Mai: M. Filip — „Tehnica preparării colirelor".
Angela Veneri — „Norme de calitate pe care trebuie să le îndeplinească soluțiile injectabile după F. R. VIII.
Iunie: P. Serafimov — „Aspecte de la Consfătuirea regională de farmacie din Constanța".
Iulie: N. Constantinescu — „Noutăți științifice medicale".
A. Scărlătescu — „Considerații asupra unor probleme noi din F. R. VIII".
August: P. Serafimov — „Dezvoltarea industriei noastre de medicamente".
Septembrie: V. Vîrgolici — „Controlul medicamentelor în farmacie".
Octombrie: Angela Veneri — „Masele plastice folosite la ambalarea medicamentelor", N. Constantinescu — „Agenți tensioactivi".

Noiembrie: D. Spiridis — „Stabilitatea antibioticelor în diferite formule magistrale".
Decembrie: P. Serafimov — „Probleme de deontologie farmaceutică".
Angela Veneri — „Cromatografia, metodă modernă de analiză".

Subfiliala Focşani

Andrei Penu — „Chimioterapia şi antibioterapia modernă a tuberculozei".
Lucia Dimitriu, P. Munteanu — „Diuretice şi antidiuretice".
Dr. Fl. Radu — „Aspecte clinice ale hipertensiunii arteriale".
Iacob Idelovici, F. Scorţeanu — „Mecanismul de acţiune al medicamentelor vasodilatatoare şi hipotensive".
C. Grigorică, Jean Bernstein — „Anestezice locale şi generale".
Dr. Pascu Negroiu — „Diabetul zaharat".
P. Dranga, Florica Covaci — „Acţiunea şi structura chimică a medicamentelor antidiabetice".
Dr. I. Rudic — „Aspecte clinice şi terapeutice ale insuficienţei cardiace".
P. Munteanu — „Medicamente cardiotonice".
M. Bărbulescu — „Aspecte noi în tehnica farmaceutică".
I. Dumitrescu — „Influenţa factorilor de mediu asupra conservării medicamentelor în farmacie".
S. Tomulescu, L. Vasiliu — „Medicamente tiroidiene şi antitiroidiene".
D. Bernstein, E. Oprescu — „Substanţe şi acţiune asupra aparatului digestiv".
Paula Antohi, V. Sadina — „Complexul vitaminei B în regimul vegetal".
E. Neagoe, L. Secărescu — „Medicamente folosite în tratamentul bolii neoplazice".

Subfiliala Tecuci

Gh. Macarie — „Analiza formelor medicamentoase la masa de analiză".
Sultana Galeriu — „Medicamente oftalmice".
Silvia Lupaşcu — „Medicaţia diuretică în lumina cunoştinţelor actuale".
D. Marcus, Sofia Teleoacă — „Utilizarea agenţilor tensioactivi la receptură".
S. Bunea — „Derivaţii acidului paraaminosalicilic".
E. Căzănescu — „Medicamente de sinteză cu acţiune protectoare împotriva radiaţiilor".
Gh. Stoica — „Produse vegetale toxice — antidotul şi primul ajutor".
V. Mustărică — „Vitaminele liposolubile şi aplicaţiile lor".
E. Mustea — „Solvenţi de natură vegetală".

C R O N I C Ă

În zilele de 10 şi 11 decembrie 1965, cu ocazia aniversării a 10 ani de activitate a Fabricii de antibiotice-Iaşi, a avut loc o sesiune tehnică-ştiinţifică, la care au participat academicieni, cadre din învăţămîntul superior, ingineri, farmacişti, chimişti, naturalişti şi medici din întreprinderile industriale şi institutele de cercetări departamentale şi ale Academiei Republicii Socialiste România, precum şi inginerii şi tehnicienii din fabrică.

Sesiunea a fost deschisă de tov. adjunct al Ministrului ing. A. Groapă, care, în numele conducerii M.I.C., a felicitat călduros întreg colectivul fabricii pentru remarcabilele realizări în decursul celor 10 ani de activitate şi a urat succes lucrărilor sesiunii

Tov. director, biolog Veronica Ardeleanu, în raportul prezentat a scos în evidenţă realizările Fabricei de antibiotice-Iaşi în cei zece ani de activitate, insistînd asupra aspectelor tehnice, economice şi sociale.

Cele 19 comunicări prezentate la sesiune au tratat probleme generale ale producţiei de antibiotice, cît şi probleme speciale din acest domeniu.

Astfel s-au prezentat lucrările :

I. Pop şi colab. — „Dinamica indicilor de calitate la F.A.I.".

M. Dumitrescu şi colab. — „Contribuţii la îmbunătăţirea calităţii streptomicinei".

A. Sauciuc şi colab. — „Analiza fizico-chimică, factor de seamă în perfecţionarea producţiei de antibiotice".

Gh. Lucachi — „Aspecte economice financiare în activitatea de producţie a întreprinderii în perioada anilor 1955—1965".

E. Popa şi colab. — „Reducerea ciclului de fabricaţie la produsele de bază ale Fabricii de antibiotice".

C. Semenescu şi colab. — „Consideraţii tehnice şi economice privind alimentarea cu aer tehnologic la F.A.I.".

Mariana Onu şi colab. — „Prezentarea unor tulpini producătoare de antibiotice de interes industrial".

Veronica Ardeleanu şi colab. — „Metode de selecţie naturală şi artificială aplicate la principalele tulpini producătoare de antibiotice, la F.A.I.".

Prof. *Eliza Văscăuţeanu* şi colab. — „Contribuţii la studiul biochimic al fermentaţiei şi pe parcursul procesului tehnologic la streptomicină".

Prof. *Alex. Gaiginschi* şi colab. — „Componenţa florei microbiene, întîlnită pe parcursul procesului tehnologic în şarjele de streptomicină".

Prof. *Eliza Văscăuţeanu* şi colab. — „Activitatea biologică a unor sorturi de soia cultivată în ţara noastră".

C. Pal şi colab. — „Rezultatele şi perspectivele producţiei de medicamente de semisinteză şi de biostimulatori pe bază de antibiotice şi vitamine".

Conf. *I. Selmiciu* şi colab. — „Derivaţi de acid 6-amino-penicilanic şi acid 7-cefalosporinic".

N. Reusz şi colab. — „Studiul modernizării utilajelor de bază la fabricarea antibioticelor, în scopul îmbunătăţirii proceselor tehnologice unitare".

S. Ionescu şi colab. — „Separarea streptomicinei din lichidul de cultură, fără îndepărtarea miceliului".

H. Gîlea şi colab. — „Valorificarea complexă a penicilinelor prin aplicarea unor procedee tehnologice noi în procesul de purificare".

M. Gavrilescu şi colab. — „Filtrarea prin tratarea termică a tetraciclinelor de uz zootehnic".

C. Filipovici şi colab. — „Contribuţii la asimilarea industrială a unguentelor de protecţie".

S. Ionescu — „Rezultatele şi perspectivele aplicării în producţie a cercetării tehnico-ştiinţifice".

În ziua de 11 decembrie 1966 a avut loc încheierea sesiunii.

Oleg Leoveanu

RECENZIE

VITAMINE. CHEMIE UND BIOCHEMIE (VITAMINE. CHIMIE ŞI BIOCHIMIE)

Sub redacţia lui **Jiri Fragner**

vol. I, Ed. Gustav Fischer, Jena, 1964, 890 p.

Volumul I al lucrării „Vitamine, chimie şi biochimie" este alcătuit de un număr apreciabil de specialişti din R. S. Cehoslovacă, răspunderea redactării revenind lui Jiri Fragner.

Materialul a fost publicat mai întîi în limba cehă, după care apare prezenta ediţie în limba germană. Valorificarea numeroaselor date din literatura vastă care se ocupă de vitaminologie a cerut o apreciabilă muncă de cercetare şi sistematizare a cunoştinţelor. Tratarea îşi propune să cuprindă probleme privind : istoric, date statistice, chimie, analiză, biosinteză, degradări biologice, rolul în sistemele biochimice, întrebuinţarea în medicină, în industria alimentară şi în agricultură. Prima parte cuprinde 10 capitole, în total 180 de pagini. Această parte generală dezvoltă cîteva probleme de ansamblu, fixarea noţiunilor şi precizarea definiţiilor, nomenclatura adoptată, constituţia şi structura, procesele biochimice, vitaminele în natură etc. În continuare, urmează partea specială care în primul volum cuprinde 9 capitole, urmînd ca în cel de-al doilea să fie continuată cu alte 11 capitole. În afară de vitaminele propriu-zise, sînt incluse şi substanţe asemănătoare, factori cu caracter vitaminic. Se începe cu grupul vitaminelor hidrosolubile, după care urmează vitaminele hidrosolubile, iar ordinea de prezentare este deseori cea alfabetică. Capitolele care formează partea specială dezvoltă vitaminele unitare şi derivaţii principali ai acestora. Fiecare capitol cuprinde noţiuni despre constituţia chimică a substanţei respective, izolare, tehnologia de preparare, chimia analitică, starea naturală, biogeneza, rolul biochimic în celulele vii. Este redat, la început, şi un scurt istoric, iar în încheiere este menţionată întrebuinţarea principală actuală.

Nomenclatura este, în linii mari, cea propusă de Uniunea internaţională de chimie pură şi aplicată. Adoptarea acestei nomenclaturi s-a făcut cu unele rezerve în cazul unor produse greu de definit din punct de vedere chimic. În text se utilizează prescurtările obişnuite a principalelor vitamine. Cele 9 capitole ale volumului I cuprind : vitaminele din grupul A, acidul paraaminobenzoic, acidul ascorbic, bioflavonoide, biotină, calciferol, colină, grupul vitaminelor B_{12}, acizi graşi esenţiali.

M. Portărescu

DOCUMENTARE. TEHNICĂ FARMACEUTICĂ

CONSIDERAȚII GEOMETRICE ASUPRA PROIECTĂRII FORMEI TABLETELOR, **J. P. Cleave,** J. Pharm. Pharmacol., 1965, nr. 11, p. 698—702

Practica medicală și tehnica farmaceutică au de rezolvat din ce în ce mai frecvent folosirea, sub formă de tablete, a unor medicamente a căror acțiune farmacologică să fie prelungită și să aibă loc pe măsura trecerii în soluție a substanței active din tablete, cu sau fără dezagregarea acestora. Un factor important în acest proces de dizolvare îl constituie, deci, suprafața de contact a tabletei cu lichidul în care are loc dizolvarea. Plecînd de la această considerație, pentru mărirea acestei suprafețe, autorul imaginează și studiază aspectele matematice ale creării în corpul tabletelor a uneia sau mai multor găuri (canale) care străbat tableta, mărindu-i suprafața de contact cu lichidul în care urmează a se dizolva substanța activă a tabletei, cu o viteză constantă de dizolvare.

Se admite, spre simplificare, un element mic de volum paralelipipedic, care reprezintă un strat foarte subțire al tabletei și se studiază condițiile de timp și de solubilitate care asigură o viteză constantă maximă de dizolvare a substanței active, pe măsură ce volumul tabletei scade prin dizolvarea ei.

Concluzia studiului este că există anumite raporturi ale dimensiunilor și că o singură gaură nu poate asigura compensarea descreșterii suprafeței externe care are loc prin efectuarea găurii și că sînt necesare cel puțin 2, 3, 4 astfel de găuri, cazul cel mai favorabil fiind reprezentat de o tabletă avînd cel puțin două găuri paralelipipedice, care asigură cea mai bună variantă a structurii de acest fel a tabletei.

Concepția expusă prezintă aspecte interesante și nu este exclus a o vedea realizată cu succes în practică, sub forma unor tablete cu găuri de formă paralelipipedică, cilindrică sau sferoidale, sau cu secțiune hexagonală, în genul căsuțelor de la fagurii de miere.

M. Hunian

FOLOSIREA SOLUBILIZANȚILOR ÎN PRACTICA FARMACEUTICĂ, **I. Ellö,** Arch. Pharm., 1964, nr. 11, p. 193—207

După un scurt istoric al fenomenului solubilizării și al utilizării substanțelor neionogene amfifile în special a *tween*-urilor în tehnica farmaceutică, autorul expune rezultatele cercetărilor sale privind stabilirea unei limite de saturație a sistemului solubilizant — solubilizat, stabilind noțiunea de raport critic al amestecului „KMV". Această noțiune reprezintă raportul dintre componente care se poate dilua încă cu apă în orice proporție, fără ca sistemul să-și piardă aspectul limpede.

Cercetările au fost efectuate cu *tween* 20, 40, 60 și 80 al firmei Atlas Powder Co., iar uleiurile volatile și celelalte substanțe solubilizante erau de calitatea farmacopeei, respectiv produse purissime.

Determinarea raportului critic al amestecului se efectuează astfel : se pregătesc soluții de bază din substanța de solubilizat și diversele tipuri de *tween* în proporții de 1 : 1, respectiv 1 : 2 prin cîntăriri exacte. Cantități cunoscute din aceste soluții de bază se diluează în proporții crescînde cu *tween*-ul respectiv și se titrează cu apă sub continuă agitare și temperatură constantă (25° ±1°) pînă la apariția unei tulbureli stabile. Prin creș-

terea suficientă a componentei de *tween* se atinge valoarea KMV, la care amestecul se poate dilua cu apă „în orice proporție", fără să se tulbure. Această diluare „în orice proporție" prezintă, de fapt, un amestec final, în care proporția de apă reprezintă cel puțin 90% și în care concentrația *tween*-urilor nu scade sub 10^{-2} și 10^{-3}. Proporția substanței solubilizante a fost de maximum 25%. Ținînd seamă de faptul că echilibrul în astfel de sistem se stabilește în intervaluri de timp foarte diferite (cîteva ore pînă la mai multe săptămîni), în mod convențional valorile au fost citite după 3 zile. Lucrînd în aceleași condiții de lucru, s-au obținut valori KMV reproductibile și constante pentru anumite substanțe.

Rezultatele titrărilor (media a 3 determinări) s-au înregistrat pe un sistem de coordonate la care pe abscisă s-a trecut conținutul de apă în procente al sistemului, iar pe ordonată raportul în greutate *tween*/substanță de solubilizat. Din diversele diagrame se pot stabili valorile KMV, precum și proporțiile de *tween*/substanță de solubilizat, care se pot dilua fără să se tulbure cu cantitatea de apă indicată.

Se discută apoi rezultatele obținute pentru *Oleum Geranii, Oleum Bergamothae, Geraniol, Linalool, Citronellol, Citrol,* Acetat de geranil, Acetat de linalil, *Oleum Thymi, Thymol, Oleum Anisi, Oleum Foeniculi,* Anetol, benzen, toluen, xilen și o serie de homologi parafinici, făcîndu-se aprecieri asupra puterii de solubilizare a celor patru tipuri de *tween*.

Partea a doua a lucrării cuprinde studiul influenței temperaturii a poliolilor și a electroliților asupra solubilizării.

Studiul influenței temperaturii s-a efectuat prin măsurători turbidimetrice. În cazul geraniolului s-a observat scăderea turbidității cu creșterea temperaturii, situația fiind inversă în cazul terpineolului.

La studiul influenței poliolilor asupra solubilizării, autorul a folosit glicerina și zaharoza, singure sau în amestec alături de *tween*-uri pentru solubilizarea benzolului și a timolului.

În cazul benzolului, glicerina și zaharoza s-au comportat aproape identic în ceea ce privește creșterea gradului de solubilizare, creștere care se manifestă în special cînd proporția de *tween*/substanță de solubilizat era mică.

În cazul timolului, influența glicerinei a fost aproape nulă, zaharoza comportîndu-se mai favorabil.

Articolul se încheie cu studiul influenței electroliților asupra solubilizării. În mod teoretic aceștia nu ar trebui să influențeze comportarea tensioactivelor neionogene. S-au studiat sistemele *tween*/benzol și *tween*/timol, care au fost titrate cu soluții 1—10% clorură de sodiu, fosfat disodic și fosfat monosodic. În cazul benzolului nu au putu fi observate diferențe semnificative, în schimb în sistemul *tween* 20/timol capacitatea de solubilizare a fost simțitor diminuată în prezența electroliților, mai ales în domeniul concentrațiilor mici ale tensioactivului.

Metoda de titrare cu apă descrisă de autor reprezintă un mijloc relativ simplu, bine reproductibil pentru stabilirea de la caz la caz a capacității de solubilizare a diverșilor agenți de solubilizare asupra unei substanțe date. Ea se pretează la întocmirea de diagrame, pe baza cărora se poate alege natura și proporția de solubilizant. Valoarea KMV poate fi considerată ca o constantă pentru evaluarea unui solubilizant și ea figurează ca atare și în suplimentul Farmacopeei ungare ediția a V-a.

I. Cruceanu

CONTROLUL STABILITĂȚII FIZICE ȘI CHIMICE A COMPRIMATELOR.

L. Lachman, J. Pharm. Sci., 1965, nr. 10, p. 1 519—1 527

Forma tabletă a medicamentelor prezintă anumite avantaje, atît pentru cel care fabrică medicamente, cît și pentru medic și bolnav în privința administrării lor.

În sistemele eterogene solide pe care le constituie tabletele, ingredientul activ tinde, în general, a se descompune mai încet decît în lichidele eterogene sau în sistemele omogene. Întîlnim deci și la tablete o instabilitate puternică a medicamentului, atît în ceea ce privește variația proprietăților fizice și chimice, cît și a formei tabletei.

În privința stabilității fizice și chimice, abia în ultimii ani s-a acordat o mare atenție influenței materialelor diluante sau lubrifiante și a sistemelor de granulare asupra stabilității ingredientului activ al tabletei și asupra proprietăților fizice ale acestor forme de dozare. Materialele de mai sus, care erau considerate ca materiale inerte, de umplutură, s-au dovedit că au o puternică acțiune de potențare a degradării chimice a substanței active și că sînt cauza variației timpului de dezintegrare a tabletelor și

a modificărilor acțiunii terapeutice a medicamentului din tabletă, a caracteristicilor absorbției lui ; de asemenea, modifică culoarea tabletelor și influențează asupra unor proprietăți fizice ca friabilitatea și duritatea tabletelor.

Sînt redate în tabele date privitoare la stabilitatea vitaminelor A și B în prezența manitolului, a lactozei, a sucrozei și a caolinei. În cazul vitaminei C. stabilitatea în diluanți (manitol, sucroză, lactoză, amidon, sulfat de calciu, caolin, dextroză și unele amestecuri a două din aceste substanțe) este foarte bună, cu excepția hidroxidului de aluminiu. Numai manitolul, sucroza și lactoza nu produc schimbări ale culorii tabletelor. Studiul influenței substanțelor antiacide și al unor ingrediente adăugate pentru a mări stabilitatea aspirinei în tablete (gel uscat de hidroxid de aluminiu, carbonat, gluconat sau lactat de calciu, aminoacetat de dihidroxialuminiu, carbonat, oxid, hidroxid sau trisilicat de magneziu, bicarbonat sau fosfat disodic anhidru) arată că gluconatul de calciu și aminoacetatul de dihidroxialuminiu au efectele cele mai slabe asupra aspirinei, după o conservare a tabletelor mai mult de un an, la +37,5°.

Se dau, de asemenea, date asupra influenței tipului de lubrifiant (esteri glicerilici, stearat de magneziu, talc, stearat de calciu, acid stearic, ulei mineral, talc și ulei mineral), asupra descompunerii aspirinei în tabletele antinevralgice conținînd aspirină, fenacetină și cafeină. În majoritatea cazurilor creșterea concentrației lubrifiantului a dus la o creștere corespunzătoare a descompunerii aspirinei. Influența cea mai defavorabilă ar avea-o stearatul de magneziu.

Lubrefianții alcalini produc colorarea tabletelor care conțin sulfat de amfetamină în lactoza obținută prin atomizare. La tabletele conținînd alcaloizii rauwolfiei, autorul a constatat o puternică degradare a substanței în cazul folosirii acidului stearic (după 2 săptămîni de păstrare la 50° au rămas în tablete numai 47% alcaloizi). Înlocuirea acidului stearic prin stearat de magneziu a dat rezultate bune.

Se arată influența diluanților asupra schimbării culorii tabletelor colorate cu coloranți alimentari

Controlul stabilității tabletelor trebuie îmbinat cu cel al friabilității și al durității lor în timpul conservării.

Folosirea principiilor cineticii chimice la studiul stabilității tabletelor arată modul cum pot fi aplicate relația lui Arrhenius și diagramele în care sînt înregistrate relațiile dintre proprietățile care duc la degradare și cinetica chimică. Se dau exemple pentru compuși ai vitaminei A și vitamina C.

Folosirea unui anumit tip de material pentru recipienții destinați ambalării anumitor tablete trebuie făcută după un studiu temeinic al influenței materialelor respective asupra stabilității produsului și asupra capacității recipientului de a asigura conservarea îndelungată în condiții variate de temperatură, umiditate, lumină etc.

Se dau date privind proprietățile și indicațiile recipienților din materiale plastice pe bază de diferiți polimeri, cunoscut fiind că aceste materiale plastice sînt permeabile la vapori de apă și la diferite gaze din atmosferă. Astfel, tabletele de penicilină se degradează în recipienți de polistiren. Protecția produselor ambalate contra radiațiilor din mediul înconjurător prezintă, de asemenea, importanță, putîndu-se ajunge la decolorări sau colorări ale tabletelor, la potențarea acțiunii oxidoreducătoare degradante a unui ingredient activ.

Pentru controlul tuturor factorilor care intervin în stabilitatea fizică și chimică a tabletelor, este necesar ca fiecare fabrică de medicamente să aibă un laborator specializat și înzestrat în acest scop, care să stabilească toți factorii care permit precizarea stabilității medicamentelor în condiții de conservare prelungită a lor în depozite și în farmacii.

M. Hunian

EVALUAREA PROPRIETĂȚILOR FIZICE ALE TABLETELOR OBȚINUTE PRIN COMPRIMARE. DURITATEA ȘI FRIABILITATEA TABLETELOR, **J. A. Seitz, G. M. Flessland,** J. Pharm. Sci., 1965, nr. 9, p. 1 353—1 357

Studiile anterioare în legătură cu duritatea tabletelor au fost efectuate prin tabletarea la o mașină cu un singur poanson sau cu mașini rotative de tabletat, dar la o viteză mică a acestora. În scopul completării acestor date, autorii au folosit o mașină rotativă (Stokes B-2), pentru a studia influența operațiilor la această mașină asupra rezistenței tabletelor la strivire și a friabilității lor și influența pe care o au mașinile rotative de tabletat asupra proprietăților fizice ale tabletelor obținute.

De asemenea, au fost stabilite : efectul condițiilor de depozitare, al dimensiunilor tabletei, al densității tabletei și al grosimii ei asupra proprietăților ei fizice.

Mașina a funcționat cu 36 de rotații pe minut, folosind, în general, un poanson-standard de 13/32 țoli, concav. Tabletele obținute au fost cîntărite cu o precizie de 0,1 mg, iar grosimea lor a fost măsurată cu un micrometru cu o precizie de 0,001 țoli. Rezistența la sfărîmare a fost determinată la un aparat Strong-Cobb. Friabilitatea a fost stabilită la 20 de tablete, la un aparat asemănător friabilitorului Roche, prin rostogolirea lor de 100 și 200 de ori. S-a folosit o tabletă standard, a cărei formulă o redăm mai jos :

Zahăr praf cu 3% amidon	59,5%
Lactoză U.S.P.	25,5%
Amidon de grîu	10,6%
Cocă de amidon 10% greutate/greutate (greutate uscată)	0,9 %
Report	96,5
Steart de magneziu U.S.P.	0,5
Talc	3,0
	100,0

Primele trei ingrediente sînt amestecate într-un malaxor Stokes și se granulează amestecul de pulberi cu o pastă de amidon 10% greutate/greutate ; se trece pasta printr-o sită nr. 6 la o mașină de mărunțit Fitzpatrick model D, cu 1 500 rotații/min. După uscarea timp de 18 ore, într-un uscător cu aer cald la 60°, se macină în moara Fitzpatrick la 750 rotații/min. Produsul granulat măcinat este amestecat cu talcul și cu stearatul de magneziu. Distribuția dimensiunilor granulelor, stabilită cu sitele standard U.S., arată o reținere de 41—48% pe sita nr. 30, 23—30% pe sita nr. 60, dar trec prin sita nr. 30, iar 25—33% trec prin sita nr. 60. Umiditatea a fost determinată prin metoda Karl Fischer și a variat de la 1,1 la 2%. Această formulă produce tablete care au o slabă rezistență la sfărîmare.

Rezultatele obținute și discutarea lor arată că rezistența la sfărîmare a tabletei este în funcție de formula tabletei, dar că variația dimensiunii și a densității (grosimea și greutatea) tabletei comprimate are o influență mai mare la unele formule. La tabletele mai mari grosimea a rămas relativ neschimbată. Aerul înglobat în tabletă poate fi un factor care să contribuie la detașarea unor căpăcele de pe tablete ; în cazul unor viteze de tabletare mari desfacerea căpăcelelor este în legătură și cu reacția elastică a granulelor.

Comprimarea unei tablete mai groase sau într-o matriță mai adîncă poate permite captarea unei cantități mai mari de aer și o tendință mai mare la desfacerea căpăcelelor.

Rolul umidității la unele granulații este cel de a îmbunătăți legarea între ele a granulelor ; s-a constatat că umidități relativ mici au o influență importantă asupra proprietăților fizice ale tabletelor. Tabletele subțiri cu diametru mare sînt mai friabile și prezintă o tendință mai mare de desfacere a căpăcelelor, în comparație cu tabletele mai subțiri cu diametrul mai mic. Nu s-a constatat un raport evident între rezistența la sfărîmare și friabilitatea unei tablete obținute prin comprimare. Valorile acestor rezistențe la sfărîmare au putut fi modificate fără a se observa deosebiri în privința friabilității tabletelor. Invers, s-a observat că tabletele expuse unei umidități relative de 71%, la 25°, timp de 28 de zile, au devenit mai friabile ; nu s-au observat însă variații importante ale rezistenței la sfărîmare a tabletelor.

Din cauza dependenței față de mai multi factori ai proprietăților fizice ale tabletelor obținute prin comprimare, rezultă că este discutabilă indicarea durității tabletelor dacă nu se indică condițiile în care a avut loc comprimarea, conținutul în umiditate, repartiția granulelor (granulometria) etc. La descrierea proprietăților fizice ale tabletelor trebuie ca rezultatele probelor să fie exprimate în mărimi specifice bine precizate. Rezultatele obținute cu friabilatorul permit determinarea friabilității și a tendințelor tabletelor de desfacere a căpăcelelor.

M. Hunian

STUDIUL COMPARATIV AL CAPACITĂȚII AGENȚILOR DE SUPRAFAȚĂ IONICI ȘI NEIONICI DE SOLUBILIZARE A CAMFORULUI,

S. G. Bjaastadd, N. A. Hall, A. L. Thakkar, J. Pharm. Sci., 1965, nr. 10, p. 1 529—1 531

Pentru prepararea soluțiilor apoase clare ale unor substanțe medicamentoase greu solubile sau insolubile în apă, folosirea soluțiilor unor agenți activi de suprafață prezintă un mod de rezolvare foarte atrăgător. Au fost efectuate numeroase cercetări privind sisteme solubilizate conținînd steroizi, barbiturice, iod și multe alte medicamente. Cercetătorul pus în fața unei astfel de probleme de solubilizare are de ales natura și concentrația unuia dintre numeroșii agenți activi de suprafață, criteriile alegerii fiind însă empirice în mare măsură.

În literatura citată se află multe generalizări privind solubilizarea. Se pare că deasupra concentrației micelare critice (C.M.C.) cantitatea majorității substanțelor solubilizate crește în proporție directă cu concentrația în agent activ de suprafață. Dintre agenții activi de suprafață ale căror caracteristici liofilice provin de la același rest de acid gras, s-a stabilit că agenții activi de suprafață cationici sînt mai activi decît agenții anionici, iar cei neionici sînt cei mai activi

Autorii prezintă cercetările efectuate în legătură cu capacitățile de solubilizare a camforului de către diferitele tipuri de agenți activi de suprafață și anume: lauratul de potasiu, clorura de dodeciltrimetilamoniu (CDTMA), polioxietilen-20-sorbitan monooleatul, stearatul și palmitatul (polisorbați), unul anionic și trei neionici. Cantitățile de camfor, solubilizate în condițiile de lucru descrise, au fost determinate prin măsurarea suprafețelor curbelor de absorbție în ultraviolet. Capacitățile de solubilizare ale agenților ionici, lauratului de potasiu și CDTMA au fost similare la concentrații joase, dar agentul anionic este superior la concentrații mai mari. Cei trei agenți activi de suprafață neionici, polisorbatul 80, polisorbatul 60 și polisorbatul 40 au fost purificați în prealabil prin extracția cu acetat de etil. Concentrațiile lor micelare critice au fost stabilite, printr-o metodă de colorare, că sînt respectiv de $6{,}0 \times 10^{-3}$ și $5{,}5 \times 10^{-3}$ g/100 ml. O dată cu creșterea concentrațiilor agentului activ de suprafață, crește în mod similar și cantitatea de camfor solubilizat, dar în grade diferite pentru fiecare din acești agenți activi de suprafață neionici. Polisorbatul 60 prezintă cea mai mare capacitate de solubilizare a camforului, iar polisorbatul 80 cea mai mică. Peste limitele concentrațiilor studiate agenții activi de suprafață neionici studiați au prezentat capacități mai mari de solubilizare a camforului decît agenții ionici, atunci cînd comparația este raportată la concentrațiile molare.

M. Hunian

DOPURILE-REZERVOR FOLOSITE ÎN TEHNICA FARMACEUTICĂ, **B. M. Colombo,** Boll. Chim. Farm., 1965, nr. 9, p. 584—588

Folosirea în terapeutică a unor produse care se degradează ușor a pus totdeauna tehnicii farmaceutice probleme privind ferirea medicamentelor de acțiunea aerului, a luminii, a umidității, pentru asigurarea realizării și a conservării unor preparate ireproșabile.

În epoca noastră problemele care cereau rezolvare au fost influența pH și capacitatea de hidroliză, probleme care au fost rezolvate în anumite cazuri prin liofilizarea medicamentelor, operație scumpă care nu poate fi luată în considerare din punct de vedere economic, decît la preparatele mai scumpe, cele injectabile.

În cazul preparatelor polivitaminice, au fost efectuate numeroase studii în legătură cu conservarea lor, mai ales în privința acțiunii pH și a solubilizării vitaminelor.

Necesitatea administrării simultane a vitaminelor hidrosolubile și a celor liposolubile a ridicat problema hidrosolubilizării acestora din urmă, folosind agenți activi de suprafață neionici, netoxici și agenți stabilizatori. O serie de dificultăți au trebuit învinse în legătură cu pH optim. S-a ajuns la o rezolvare, preparînd — pe de o parte — o soluție apoasă stabilizată și ușor supradozată conținînd vitaminele liposolubile, hidrosolubilizate, menținînd pH în jurul lui 7 și introducînd, pe de altă parte, în această soluție — cum se va arăta mai jos — vitaminele hidrosolubile numai în momentul întrebuințării. Prepararea extempore a medicamentelor trece astfel din mîna farmacistului în aceea a consumatorului medicamentului.

Această metodă de conservare separată, în stare uscată, a medicamentelor alterabile în soluție, pînă în momentul folosirii lor, comportă folosirea unor așa numite *dopuri-rezervor* sau *dopuri-recipient* (tappi-contenitori) corespunzătoare, în care se introduc substanțele alterabile. Dopurile se fixează pe/sau în gîtul recipientului propriu-zis în care se află solventul. În momentul folosirii inițiale, înșurubarea acestui dop-rezervor de forma unui căpăcel, pe gîtul sau de forma unui tub, în gîtul recipientului, efectuează deschiderea sau găurirea fundului dopului-rezervor, permițînd astfel, prin agitare, dizolvarea sau suspendarea substanțelor alterabile în solventul respectiv, fie el un lichid, un sirop sau o soluție hidroalcoolică și începerea administrării medicamentului complex astfel obținut.

În modul acesta au fost puse în comerț preparate polivitaminice („vitamine în casă de fier", cum le-a prezentat reclama comercială), antibiotice etc.

În Italia, Direcția generală a serviciului farmaceutic din Ministerul Sănătății, prin circulara nr. 50 din 1 aprilie 1965, a precizat normele cărora trebuie să le

corespundă aceste dopuri-rezervor pentru a fi considerate corespunzătoare. Se prevăd condiţiile pentru mecanismul respectiv de închidere (care trebuie să asigure amestecul extemporaneu al diferiţilor componenţi, astfel încît să evite orice împrăştiere sau impurificare a medicamentului) şi pentru materialele plastice folosite. Acestea trebuie : să nu conţină plastifianţi ; să nu cedeze în nici un mod medicamentului substanţe străine ; să nu influenţeze cu timpul, din cauza permeabilităţii lor, asupra componenţilor labili ai medicamentului ; să fie transparente sau semitransparente, pentru a permite examinarea conţinutului.

Se descriu, însoţite de figuri explicative, cele două categorii principale de astfel de dopuri-rezervor : dopuri-rezervor cu diafragmă mobilă şi dopuri-rezervor cu diafragmă casabilă. Este descris de asemenea un tip de rezervor picurator.

Este o formă farmaceutică nouă, interesantă, care se va bucura în viitor de o largă răspîndire şi a cărei introducere la noi ar trebui luată în cercetare de forurile autorizate în colaborare cu fabricile de mase plastice, împreună cu introducerea la noi a unei alte forme farmaceutice, formă de condiţionare de mult şi extrem de larg răspîndită în alte ţări, nu numai pentru medicamente, ci şi în extrem de multe domenii de larg consum, aceea a aşa-numiţilor „aerosoli" sau „spray"-uri.

M. Hunian

AMESTECAREA, FIXAREA ŞI GRANULAREA ÎN INDUSTRIA FARMACEUTICĂ, **Jean Pierre Korda,** Pharm. Ind., 1965, nr. 10, p. 671—675

Din punct de vedere practic, dacă se ţine seama de varietatea componentelor la începutul şi la sfîrşitul operaţiei de amestecare, aceasta poate fi definită ca avînd scopul de a realiza o eterogeneitate omogenă, pentru a obţine un aranjament al părţilor unui produs integral în care fiecare fracţiune a acestuia corespunde produsului integral.

Autorul distinge „amestecurile structurale", cum sînt cele obţinute în metalurgie printr-o contopire fizică a diferitelor particule şi „amestecarea probelor comparative", amestecare tipică industriei farmaceutice. Această operaţie urmăreşte obţinerea unui amestec la care analiza chimică finală a probelor să dea un rezultat care să corespundă condiţiilor prescrise.

Se analizează critic maşinile de amestecare folosite în industrie : amestecătoarele prin cădere liberă ; amestecătoarele în contracurent şi maşinile prevăzute cu palete cu turaţii mici, la care turaţia este limitată, din cauza intervenţiei forţei centrifuge ; maşinile care funcţionează pe principiul ciclonului etc. şi se arată, în fiecare caz, avantajele şi dezavantajele lor. Se analizează amănunţit o maşină de amestecat prevăzută cu un cuţit frontal, construită pe principiul turbinei şi avînd o turaţie de 3 000 rotaţii/min., fără ca acest cuţit să ducă la o divizare prea avansată a particulelor.

Un fenomen important care intervine uneori în procesul de amestecare îl constituie cel al separării unor particule, fenomen care dă multă bătaie de cap tehnicianului respectiv. Evitarea separării poate fi efectuată :

1. printr-o manipulare corespunzătoare a granulelor, folosind granule de aceeaşi dimensiune. În cazul unor produse de greutate volumetrică diferită produsul mai greu trebuie măcinat mai fin pentru a egaliza greutatea particulelor ;

2. prin „fixarea" amestecului, adică legarea, într-un mod anumit a particulelor amestecate care au structuri diferite. În acest scop, se adaugă la amestec un liant solid sau, mai frecvent, un lichid, care are scopuri multiple.

Problema separării şi a încorporării liantului duce la problema cheie a industirei farmaceutice respective în care operaţia cea mai importantă o constituie ca prim stadiu amestecarea. Se ştie că două sînt căile folosite : „amestecare pe cale uscată" ; amestecare-brichetare (tabletare), măcinarea pentru obţinerea unor granule, tabletarea finală şi „amestecarea pe cale umedă" : amestecarea (obţinerea unei paste folosind malaxoare plane), granularea, uscarea, reamestecarea cu adăugarea de substanţe auxiliare (lubrifianţi etc.), tabletarea finală.

Se descriu amănunţit fiecare din aceste faze şi problemele legate de ele ca : alegerea celui mai indicat dispozitiv şi a celor mai indicate ingrediente auxiliare, cantitatea de lichid de umezire necesară şi momentul în care acesta trebuie folosit, durata prelucrării etc.

Cercetările efectuate duc la concluzia că, deşi sînt cunoscute numeroase reţete pentru diferite produse farmaceutice obţinute pin amestecare, fixare şi tabletare şi deşi există multe analogii între diferitele reţete de preparare, este, totuşi, necesar, pentru fiecare produs aparte, studiul individual, prin cercetări de amestecare, în vederea stabilirii rezultatelor celor mai bune care pot fi obţinute prin granularea directă.

M. Hunian

1863

VITEZELE DE DIZOLVARE ALE AMESTECURILOR POLIFAZICE, **W. I. Higuchi, N. A. Mir, S. J. Desai,** J. Pharm. Sci., 1965, nr. 10, p. 1 405 1 410

În practică se pune deseori problema simulării condiţilor în care are loc dizolvarea simultană a substanţelor în cazul prezenţei mai multor faze, al amestecurilor polifazice.

Se expun aspectele teoretice şi practice în cazul simplu a două faze care nu acţionează între ele ca acidul benzoic şi acidul salicilic, în cel al benzocainei şi al cafeinei, în care au loc interacţiuni de dizolvare şi în cazul mai complex al acidului benzoic şi al fosfatului trisodic. Se folosesc modele fizice care comportă difuziunea simultană şi stabilirea unor echilibre rapide şi care permit obţinerea curbelor de dizolvare.

Amestecurile polifazice respective au fost supuse comprimării folosind un poanson de 3/8 ţoli, la o presiune de 2 400 livre într-o presă Carver. Poansonul a fost montat direct pe un suport de plexiglas introdus într-un recipient conţinînd 400 ml de solvent, încălzit cu ajutorul mantalei de abur a vasului, la 30°. Amestecarea se efectuează cu un agitator electric avînd 150 rotaţii pe minut, montat pe capacul recipientului.

În cazul amestecului acid salicilic-acid benzoic procesul de dizolvare avînd loc în HCl 0,1N poansoanele de oţel au fost acoperite prin stropire cu plexiglas pentru a inhiba coroziunea lor. Probele pentru analize au fost luate la intervale diferite şi supuse analizei prin metode în ultraviolet.

În cazul experienţelor în care sînt folosite topituri, acestea au fost măcinate, folosind la prepararea discurilor comprimate numai particulele mai mici, care trec prin sita cu 200 de ochiuri.

M. Hunian

STUDIUL FACTORILOR CARE INFLUENŢEAZĂ ASUPRA PUNERII ÎN LIBERTATE A UNUI MEDICAMENT SOLID DISPERSAT ÎN MATRIŢE INERTE, **S. J. Desai, A. P. Simonelli, W. I. Higuchi,** J. Pharm. Sci., 1965, nr. 10, p. 1 459 1 464

Se expun rezultatele cercetărilor privind factorii care reglează viteza punerii în libertate a unui medicament incorporat în matriţe inerte din material plastic. S-a putut stabili că alegerea materialului plastic, greutatea substanţei medicamentoase conţinută în matriţă, solubilitatea medicamentului folosit, aditivii matriţei şi solventul pot influenţa mult asupra vitezei de punere în libertate a medicamentului.

Tabletele au fost obţinute prin comprimarea a 500 mg de amestec uniform medicament-material plastic, folosind o presă Carver, la o presiune de 10 000 livre ; tabletele au o suprafaţă netedă. cu diametrul de 0,5 ţoli şi sînt fixate în ceară de albine, acoperind una din feţe şi părţile laterale şi montate la capătul unui tub vertical din sticlă, care intră într-un vas de 500 ml pentru solvent, vas prevăzut cu manta de abur pentru încălzirea la 30° prin circulare de apă caldă în manta şi cu un agitator magnetic.

A fost studiat efectul pe care îl produce variaţia diferiţilor parametri ai unei ecuaţii stabilite de Higuchi. S-a constatat că vitezele puterii în libertate a medicamentului sînt simţitor modificate : dacă sînt folosite ca materiale plastice substanţe diferite, dacă a variat cantitatea de medicamente conţinută în matriţă, dacă a variat solubilitatea medicamentului, dacă au fost folosiţi aditivi şi dacă au fost folosiţi solvenţi diferiţi.

Analiza rezultatelor obţinute arată că factorii de mai sus nu numai că modifică direct vitezele calculate teoretic, ci influenţează şi indirect, modificînd porozitatea şi tortuozităţile materialului. Din cauza acestor din urmă două efecte este greu de stabilit relaţii cantitative, iar parametrii porozităţii şi ai tortuozităţii trebuie determinaţi în mod precis pentru a putea aplica ecuaţia în mod cantitativ

M. Hunian

SOMMAIRE

Travaux originaux. Recherches expérimentales

V. Galea, Maria Arieşan, N. Preda, Cornelia Tărmure — *Recherches toxicologiques sur l'Oxyflavil* 193

E. Grigoresco — *Contribution à l'étude analytique des dérivés méthyloxés du quercétol. III-e note — La détermination de la teneur en isorhamnétol des produits végétaux* 201

Lia Sommer, Rodica Gălăşanu-Baltazar, S. Forstner — *Etude concernant l'utilisation de certaines espèces du genre* A r t e m i s i a *comme source de chamazulène. V-e note : La dynamique d'accumulation des précurseurs azuléniques dans* A r t e m i s i a a b s i n t h i u m L. . . . 207

Lucreţia Istrătescu-Guţi — *La teneur en acide ascorbique de certaines espèces d'IRIS* 215

Ştefania Baliu, Silvia Boteanu, Sanda Coroi — *Recherches concernant l'action comparative des antifongiques Griséofulvine, Nystatine, Amphotéricine et Tricomycine sur certaines souches de* C a n d i d a *et de* T r i c h o p h y t o n . 219

Technique et rationalisation du travail

C. Apreotesei, O. Ştefănesco, Paula Vasiliad — *Dispositifs pour l'extraction des hormones stéroïdes* 223

V. Stănesco, Elena Gherghiniu — *Comprimés à aminophénazone et sulfathiasol* . 229

Maria Retezeanu, Elena Tarpo, C. Constantinesco — *Données concernant l'emploi de certaines plantes dans la médicine populaire du district de Fălticeni* . . 233

Histoire de la pharmacie

Gh. Brătesco — *Un aspect de la vie pharmaceutique roumaine d'il y a 100 ans* . . 239

Documentation — Technique pharmaceutique

De l'activité de la Société de Pharmacie

Chronique

INHALT

Originalarbeiten. Experimentelle Untersuchungen

V. Galea, Maria Arieşan, N. Preda, Cornelia Tărmure — *Toxikologische Untersuchungen an Oxyflavil* 193

E. Grigorescu — *Zur analytischen Untersuchung der Quercetolmetoxylderivate. III. Mitteilung — Die Bestimmung von Isoramnetol in den pflanzlichen Erzeugnissen* 201

Lia Sommer, Rodica Gălăşanu-Baltazar, S. Fostner — *Untersuchung hinsichtlich der Verwertung von Drogen der Gattung Artemisia als Chamazulenquelle. V. Mitteilung — Dynamik der Anhäufung von Azulenvorläufern in Artemisia absinthium* L. 207

Lucreţia Istrătescu-Guţi — *Der Askorbinsäuregehalt gewisser Iris L-Arten* . . 215

Ştefania Baliu, Silvia Boteanu, Sanda Coroi — *Untersuchungen zur vergleichenden Wirkung der Antifungica Griseofulvin, Nistatin, Amforterricin und Trichomycin auf gewisse Candida- und Trichophyton-Stämme* 219

Technik und Arbeitsrationalisierung

C. Apreotesei, O. Ştefănescu, Paula Vasiliad — *Vorrichtungen zur Extraktion von Steroidhormonen* 223

V. Stănescu, Elena Gherghiniu — *Aminophenazon- und Sulfathiazoltabletten* . . 229

Maria Retezeanu, Elena Tarpo, C. Constantinescu — *Angaben betreffend die Verwendung gewisser Pflanzen in der Volksmedizin des Rayons Fălticeni* . . 233

Geschichte des Apothekenwesens

Gh. Brătescu — *Ein Aspekt des rumänischen Apothekenwesens vor 100 Jahren* . 239

Dokumentation — Pharmazeutische Technik

Aus der Tätigkeit der pharmazeutischen Gesellschaften

Chronik

CONTENTS

Original contributions. Experimental research

V. Galea, Maria Arieşan, N. Preda, Cornelia Tărmure — *Toxicological studies on Oxyflavil* 193

E. Grigorescu — *Contributions to the analytical study of methoxylated derivatives of quercetol. Note III: Estimation of isorhamnetol in vegetal products* . . 201

Lia Sommer, Rodica Gălăşanu-Baltazar, S. Forstner — *A Study on the use of some species of the Artemisia genus as a possible source of chamazulene. Note V: Dynamics of the accumulation of azulene precursories in Artemisia absinthum* L. 207

Lucreţia Istrătescu-Guţi — *The ascorbic acid contents of some species of Iris* . 215

Ştefania Baliu, Silvia Boteanu, Sanda Coroi — *Studies on the comparative action of fungicides Gryseofulvine, Nystatine, Amphoterricyne and Trichomycine on some strains of Candida and Trichophyton* 219

Technique and work rationalisation

C. Apreotesei, O. Ştefănescu, Paula Vasiliad — *Devices for the extraction of steroid hormones* 223

V. Stănescu, Elena Gherghiniu — *Tablets with aminophenazone and sulphatiazol* . 229

Maria Retezeanu, Elena Tarpo, C. Constantinescu — *Data on the use of some plants by folk medicine in the district of Fălticeni* 233

History of pharmacy

Gh. Brătescu — *An aspect from the pharmaceutical life in our country 100 years ago* 239

Documentation — Pharmaceutical Technique

From the activity of the Pharmaceutical Society

Chronicle

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

стр.

В. Галя, Маря Ариешан, Н. Преда, Корнелия Цэрмуре — *Токсикологическое исследование оксифлавила* 193

Е. Григореску — *К вопросу анализа метоксиловых производных кверцетола. Сообщение III. Определение изорамнетола в растительных препаратах* 201

Лиа Зоммер, Родика Гэлэшану-Балатзар, С. Форстнер — *Исследования по вопросу использования некоторых видов* Artemisia *в качестве источника гамазулена. Сообщение V. Динамика накопления предшественников азулена в* Artemisa absinthium L. 207

Лукреция Истратеску-Гуци — *Содержание аскорбиновой кислоты в некоторых видах* Iris 215

Штефания Балиу, Сильвия Ботяну, Санда Корой — *Исследования по вопросу сравнительного действия антифунгицидов, гризеофульвина, нистатина, амфотерицина и трихомицина на некоторые штаммы* Candida *и* Trichophyton 219

Техника и рационализация труда

К. Апреотесей, О. Штефанеску, Паула Василиад — *Аппараты для вытяжки стероидных гормонов* 223

В. Стэнеску, Елена Гергиниу — *Таблетки, содержащие аминофеназон и сульфатиазол* 229

Мария Ретезяну, Елена Тарпо, К. Константинеску — *Данные относительно применения некоторых лекарственных растений в народной медицине в районе Фалтичень* 233

История аптечного дела

Г. Брэтеску — *Один из аспектов аптечного дела в Румынии 100 лет тому назад* 239

Документация. Фармацевтическая техника

Из жизни Фармацевтического общества

Хроника

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1963

FARMACIA Nr. 4/1966

1966 JUN 22

SUMAR

Lucrări originale. Cercetări experimentale

Pag.

V. Galea, Maria Arieşan, N. Preda, Cornelia Tărmure — *Cercetări toxicologice asupra oxiflavilului* 193

E. Grigorescu — *Contribuţii la studiul analitic al derivaţilor metoxilaţi ai cvercetolului. Nota a III-a — Determinarea izoramnetolului în produsele vegetale* 201

Lia Sommer, Rodica Gălăşanu-Baltazar, S. Forstner — *Studiu privind valorificarea unor specii ale genului* Artemisia *ca sursă de chamazulenă. Nota a* V-a *— Dinamica de acumulare a precursorilor azulenici în* Artemisia absinthium L. 207

Lucreţia Istrătescu-Guţi — *Conţinutul în acid ascorbic al unor specii de IRIS* . . 215

Ştefania Baliu, Silvia Boteanu, Sanda Coroi — *Cercetări privind acţiunea comparativă a antifungicelor Griseofluvină, Nistatin, Amfotericină şi Tricomicină asupra unor tulpini de* Candida *şi* Tricophyton 219

Tehnică şi raţionalizarea muncii

C. Apreotesei, O. Ştefănescu, Paula Vasiliad — *Dispozitive pentru extracţia hormonilor steroizi* 223

V. Stănescu, Elena Gherghiniu — *Comprimate cu aminofenazon şi sulfatiazol* . . 229

Maria Retezeanu, Elena Tarpo, C. Constantinescu — *Date privind întrebuinţarea unor plante în medicina populară din Raionul Fălticeni* 233

Istoria farmaciei

Gh. Brătescu — *Un aspect din viaţa farmaceutică românească de acum 100 de ani* 239

Din activitatea Societăţii de Farmacie

Cronică

Documentare, Tehnică farmaceutică

Recenzii

Taxele poştale plătite în numerar conform aprobării D.G.P.Tc., nr. 560/16239/1966.

I. P. „Informaţia", c. 3212 | 41 500 | Lei 6

E 2159

R

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

REFERÁLVA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂŢII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACŢIE:

Redactor responsabil : prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct : farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacţie : farm. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU prof. V. CICANELEA (Cluj) prof. E. CIONGA, farm. I. CIULEI. farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iaşi), farm. Z. FIRŞIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timişoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureş), farm. A. LABUD (Deva), prof. AL. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂŞOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OŢELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN.

5

Mai 1966

ÎN ATENȚIA AUTORILOR

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la mașină la două rînduri, cu viza și prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa : Uniunea Societăților de Științe Medicale, pentru Redacția revistelor, str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, București.

2. Se va menționa data comunicării lucrării în ședința Secției de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor și adresa lor exactă, pentru corespondență și retribuție.

3. După titlul articolului autorii vor indica : numele exact și prenumele în întregime, titlurile universitare sau de rețea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum și numele conducătorului instituției.

4. Articolele nu vor depăși :

a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note ;
b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici și inovații ;
c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice ;
d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experiență ;
e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale ;
f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoțite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile : rusă, franceză, engleză și germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu :

— ipoteza de lucru și obiectivele lucrării ;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare :
— rezultatele obținute ;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoțit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol și va fi redactată în modul următor : — pentru cărți (tratate, manuale) se va trece :

— numele autorului ;
— inițiala prenumelui ;
— titlul cărții, în limba originală, fără prescurtări ;
— editura ;
— localitatea ;
— anul publicării.

Exemplu : Balș, M. G. — Antibiotice, Editura medicală, București, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece :

a) numele autorilor ;
b) inițialele prenumelui ;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări ;
d) titlul revistei în prescurtare internațională ;
e) anul apariției ;
f) numărul volumului (subliniat) ;
g) numerele primelor și ultimelor pagini separate printr-o liniuță.

Exemplu: Justin Bèsançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris, 1964 ; *3* ; 154 — 156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacția va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
Str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, București,

EDITURA MEDICALĂ

= 2150

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

VOLUMUL XIV Nr. 5 MAI 1966

Propolisul
(cleiul de albine, ceara neagră)

ADELINA DEREVICI, R. IOANIȚIU, SOFIA LESCINSKI, AL. POPESCU

Propolisul este un produs apicol, folosit de albine ca material „de construcție" servind la micșorarea urdinișului (pro = înainte, polis = oraș).

De asemenea, cu el astupă crăpăturile stupului, fixează ramele, poleiesc interiorul alveolelor din faguri, în care urmează să fie depuse ouăle, din care se vor dezvolta larve. Propolisul mai este folosit de albine pentru izolarea în strat subțire a cadavrelor dăunătorilor (șoareci, fluturi), pătrunși în stup și omorîți cu venin prin înțepături.

Propolisul conține rășini, uleiuri eterice, ceară, polen.

Proprietățile complexe ale propolisului au fost valorificate de oameni cu mulți ani în urmă, fiind folosit la tratarea rănilor infectate, a arsurilor și ca keratolitic (al negilor, bătăturilor). Azi se cunosc, pe baze științifice, proprietățile bacteriostatice, bactericide, precum și cele antiinflamatoare, anesteziante ale Propolisului, proprietăți care au găsit o aplicare terapeutică (32).

Materialul care servește albinelor la pregătirea Propolisului provine din rășina sau mugurii unor pomi, îndeosebi ai plopului, precum și din polenul digerat.

Propolisul rezultat din prelucrarea acestor materiale de către albine se prezintă ca o masă solidă, maleabilă, de aspectul chitului, avînd culoarea brun-gălbuie sau cenușie-verde, după sezon și materia primă din care provine. Are un miros plăcut, gust amărui, aderă de dinți. Se conservă la întuneric, ani de zile.

Gradul de puritate se apreciază după reziduul depus în flaconul în care se dizolvă Propolisul în alcool de 85°.

La examenul microscopic se constată prezența unor grăunțe ce conțin mici incluzii de ceară. Greutatea sa este mai mare decît a cerii : 1 cm^3 cîntărește 1,127 g.

În compoziția chimică intervin rășini și balsamuri 50—55%, uleiuri eterice 10—15%, ceară 30%, polen 5% și unele impurități.

Dată fiind complexitatea componenţei sale, cercetătorii au urmărit separarea diferitelor fracţiuni, recurgînd la metode de extracţie complexe. Ceara este obţinută prin încălzirea Propolisului la baie de aburi sau cu tetraclorură de carbon.

După unele tehnici se obţin diferite fracţiuni din Propolis prin alcalinizări şi acidifieri, după care rezultă un precipitat care este supus uscării în vid şi apoi purificării prin cromatografie (19). După alte tehnici (16), se foloseşte un extras alcoolic de Propolis încălzit la fierbere în care se topeşte ceara, răşina, tananţii, acidul cinamic ; după răcire se separă ceara, iar din filtratul evaporat la vid se obţine răşina de Propolis. Lavie (22) recurge la distilări fracţionate, iar Villanueva, Lavie şi colab. (31), aplicînd o serie de tehnici complexe, stabilesc că fracţiunea cu activitate antibiotică şi bacteriostatică din Propolis face parte din grupa flavonelor şi anume este 3, 5, 7 -trihydroxyflavona (galangina).

Proprietăţile biologice ale Propolisului, cunoscute empiric din timpuri îndepărtate, constituie în ultimii ani, obiectul unor cercetări de laborator.

Joirich, Derevici, Petrescu (10) constată acţiunea virulicidă a extrasului alcoolic de Propolis asupra virusului gripal cultivat pe ouă embrionate, iar Kazacov şi colab. (15) obţin rezultate asupra virusului febrei aftoase.

Acţiunea bacteriostatică şi bactericidă a fost stabilită asupra bacilului Koch (6, 28, 14), asupra stafilococului aureus, piocianicului, bac. *subtilis Carron* (22). Lavie (21, 23) relevă o puternică acţiune asupra *bacilus alvei* şi mai redusă asupra bacilului *larvae.*

Derevici şi colab. (2, 5), lucrînd cu extrasul alcoolic de Propolis în concentraţie 1/10 în bulion constată o acţiune inhibitorie asupra următorilor microbi : *Esch. coli* tip O_{26} şi O_{111}, *Salmonella enteritidis* Gärtner, *Shygella sonnei, Shigella disenteriae* 2 Helly, *B.coli Bruxelles, Salmonella cholerae suis* 178, *S.typhi* TO_{901} şi asupra enterococului. Acţiunea inhibitorie nu este semnalată asupra stafilococului şi bacilului mezenteric. Spătaru şi Frăsinel (30) obţin, de asemenea, inhibarea cultivării bacililor coli, piocianic, Gärtner, *B.disenteriae sonnei,* folosind 1,2—1,5 mg/ml de Propolis

Din alte cercetări (18, 30), reiese o acţiune inhibitorie şi asupra stafilococului, fapt constatat şi de Azevedo şi colab. (1), de Marin şi colab. (24), precum şi asupra bacilului brucelos (29), bacilului difteric (13) şi bacilului Koch (28). Acţiunea antifungică a Propolisului a fost pusă în evidenţă de Lavie (22). Derevici şi colab. (3) obţin, cu extrasul alcoolic de Propolis, inhibarea cultivării ciupercii *Mucor mucedo* şi *Aspergillus flavus* pe mediul Ceapek.

Aceiaşi autori au stabilit şi o acţiune inhibitorie asupra germinării unor seminţe de cînepă (2), iar asupra tuberculelor de cartofi şi a altor seminţe se constată acţiunea antigerminativă de către Lavie (23) şi Gonnet şi Lavie (7).

Acţiunea anesteziantă şi antiinflamatoare a fost pusă în evidenţă în afecţiuni stomatologice (5).

Farmacodinamia Propolisului a fost studiată de Marin şi colab. (24). O emulsie apoasă de Propolis, preparată din extrase alcoolice, cercetată pe cîinii adulţi, care primeau cîte 100 ml *per os,* timp de 7 zile zilnic, a fost bine tolerată.

La caii cărora li s-a inoculat intravenos 50 ml emulsie Propolis (alcool 10°), se constată o accelerare a pulsului şi respiraţiei, care capătă o amplitudine mărită.

Iepurii inoculaţi intravenos cu 5 ml emulsie, timp de 7 zile, zilnic, nu prezintă manifestări deosebite.

Asupra cordului de broască, Propolisul provoacă o rărire şi mărire a contracţiilor cardiace. Presiunea arterială cercetată pe cîini narcotizaţi se modifică sub influenţa unei injecţii intravenoase de 2,5 sau 5 ml, în sensul unei scăderi, iar respiraţia devine mai rară şi mai amplă la cîinii nenarcotizaţi.

Asupra intestinului izolat de iepure autorii constată o diminuare a tonusului şi amplitudinii intestinale sub influenţa Propolisului, ceea ce nu se obţine cu alcool simplu.

Din cercetările pe şoareci privitoare la toxicitatea acestui produs, Ioirich (9) relatează că aceştia tolerează bine administrarea subcutanată de 0,35 mg la 1 g greutate.

Administrarea la şoareci a 0,7 mg/g Propolis purificat în eter alcool determină moartea lor în proporţie de 50%, care survine şi la iepurii inoculaţi cu 1,86 g/kilocorp pe cale intravenoasă, în soluţie apoasă. În ceea ce priveşte acţiunea asupra contracţiilor cardiace, ele se amplifică.

Karimova şi colab. (14) cercetează, pe şoareci, toxicitatea extrasului alcoolic (1:5) şi constată că ea nu depăşeşte pe aceea a alcoolului luat drept control ; D.L. 100 în administrarea intravenoasă este de 10—40 ml/kg, iar pe cale subcutanată de 25—30 ml/kg.

Derevici şi colab. (4) stabilesc, pe şoareci, pragul de toleranţă faţă de extrasul alcoolic 30% (concentrat prin evaporarea parţială a alcoolului), administrat intrastomacal.

Raportînd substanţa uscată conţinută în doza de 0,5 ml administrată, la greutatea şoarecilor, rezultă o toleranţă de 1,12 g/kilocorp.

Examenul histopatologic al şoarecilor sacrificaţi indică o încărcare cu granule de Propolis a macrofagelor din ficat, splină şi stomac, semnalate îndeosebi în nodulii de infiltraţie perivasculară. În splină se constată o reacţie megacariocitară.

TERAPEUTICA CU PROPOLIS

A. **Forme de utilizare.** Efectele terapeutice ale Propolisului cunoscute empiric au fost confirmate ştiinţific în ultimii ani, consecutiv cercetărilor sistematice efectuate în diferite boli. Propolisul a fost folosit lichid ca extras alcoolic sau ca emulsie apoasă preparată din extras alcoolic sau eteric, fie sub formă de unguente etc. Iată unele tehnici de preparare a acestora :

a) *Extrasul alcoolic*

125—150 g Propolis nativ fărîmiţat este introdus în alcool etilic de 85° (1 000 ml). Se recomandă a se agita flaconul zilnic, timp de 4—5 zile, şi a fi ferit de lumină (borcan cafeniu sau învelit în hîrtie neagră). Parte din produsele Propolisului care sînt insolubile în alcool se depun la fund.

b) *Unguent de Propolis* (27)

Se topeşte vaselină 100 g, se răceşte la 50—60°, se adaugă Propolis 10 g, se mai încălzeşte pînă la 70—80°, se agită timp de 10 minute şi se acoperă ; se lasă 10 minute înainte de a filtra amestecul prin tifon.

c) *Ceara de Propolis*

Serveşte în cosmetică. Se extrage din Propolis cu eter sau încălzind la baie de apă Propolisul brut.

d) *Untul de Propolis* se prepară cu unt şi Propolis 10—15% (din extrasul alcoolic s-a evaporat alcoolul, astfel încît să se reducă volumul la 1/3).

e) *Siropul de Propolis* se prepară din extrasul alcoolic adăugat siropului de zahăr în proporţie de 10/100. În aceeaşi proporţie se prepară şi laptele de Propolis cu lapte în loc de sirop.

f) *Asocierea Propolisului* cu antibiotice sau cu păstură a fost propusă de unii cercetători, iar de alţii asocierea cu prednisolon.

B. **Aplicări terapeutice.** O incursiune în literatură ne arată cît de variate aplicări terapeutice a găsit acest produs utilizat de cercetătorii care cunosc proprietăţile sale complexe.

Înainte de a prezenta rezultatele obţinute de diferiţi cercetători, precizăm că au fost semnalate în mod cu totul excepţional unele cazuri de sensibilitate manifestată prin urticarie trecătoare sau eczeme apărute pe fond endocrin. Jirasek şi Langer (11) citează un caz de sensibilizare profesională la un apicultor

care reacţiona şi faţă de balsamul de Canada, ceea ce face pe autori să atribuie sensibilizarea balsamurilor conţinute în Propolis.

Muhamediarov (25) tratează bolnavii cu neurodermite şi obţine 6 ameliorări şi 6 vindecări, şi 8 rezultate dubioase; în formele cronice obţine 2 vindecări, 3 ameliorări vizibile, una parţială şi un rezultat negativ. În eczeme acute nu obţine modificări, pe cînd în cele cronice rezultatele sînt bune şi anume: 18 vindecări, 9 ameliorări vizibile, 6 parţiale şi 4 rezultate negative. Pruritul cedează în eczemele microbiene; se obţin 12 vindecări, 6 ameliorări vizibile şi 6 parţiale. La copii rezultatele sînt asemănătoare.

Kivalkina (17, 18) utilizează, cu rezultate bune, unguent de Propolis sau comprese în favus, peladă, neurodermite, eczeme cronice microbiene, furunculoză, degerături, hidrosadenite. Constată o acţiune sedativă, antipruriginoasă şi o stimulare a granulaţiei.

Karimova (13) obţine rezultate bune în eczeme, ulcere trofice, favus, răni deschise, în arsuri, degerături, în infecţii stafilococice şi streptococice, iar alte cercetări confirmă rezultatele obţinute în tratarea rănilor deschise, a căror cicatrizare o grăbeşte (20).

Acţiunea favorabilă în arsuri este constatată, experimental, pe cîini şi cornute, de Aladischi, cu unguent de Propolis.

Derevici şi colab. (4), experimentînd pe cobai, obţin, în arsuri şi răni infectate, o cicatrizare mai rapidă cu aspect mai normal al pielii.

Stepanov citează ameliorări în ihtioze, unele vindecări sau ameliorări în psoriazis şi în alopecii seboreice cu vechime mai mică de 2 ani.

Karimova (12) atrage atenţia asupra acţiunii antifungice. Sînt semnalate, de asemenea, rezultate favorabile în gripă şi în tuberculoză, în care se administrează sub formă de unt de Propolis.

Unii autori obţin cu Propolis ameliorări în artrite reumatice, radiculite, nevrite.

Derevici şi colab. (4) stabilesc, pe voluntari, efectul anesteziant al extrasului alcoolic de Propolis, precum şi cel antiinflamator asupra fenomenelor acute care întovărăşesc paradentozele.

Handios (8) atribuie acţiunea anesteziantă uleiurilor eterice care intră în compoziţia Propolisului. Acest autor recomandă Propolisul în unele boli nervoase cu dezechilibru endocrin, în anemii etc. Din alte cercetări reiese eficacitatea Propolisului în colite, ulcer de stomac, în care se recomandă a fi luat în ceai sau în lapte, cu 1 oră înainte sau după masă. Se face la început cura de 3 săptămîni cu o concentrare 15%, după o pauză de 2 luni se reia tratamentul cu o concentrare dublă, timp de 3 săptămîni, iar după pauza următoare se foloseşte concentraţia de 50%. Doza zilnică este 3 × 2 linguriţe pe zi.

Olinici, Lescinski (26) întrebuinţează extrase alcoolice de Propolis sau unguente preparate cu extras avînd alcoolul evaporat. Aceşti cercetători obţin vindecări în eczeme în 7 din 27 de cazuri tratate, în 11 cazuri din 11 cazuri cu negi nepigmentaţi, rezultate negative în 22 de cazuri de negi pigmentaţi, în alopecii seboreice 21 de cazuri negative şi 8 cu început de creştere a unui puf. În inflamaţiile, paradentozele şi infecţiile gingivale, 17 rezultate pozitive din 17 tratate, în 4 cazuri de furunculoză şi 3 cazuri de acnee juvenilă.

În ginecologie Propolisul este utilizat sub formă de spălături sau tampoane cu unguent sau ovule ce conţin fiecare 0,01 g substanţă activă; se obţine, în infecţiile cu tricomonas dispariţia agentului, precum şi a fenomenelor

inflamatoare vulvo-vaginale, în cîteva zile. Nu se poate afirma, însă, că sterilizarea este defintivă, căci fluxul menstrual următor este întovărăşit de apariţia protozoarului.

Din datele expuse rezultă că Propolisul este un produs ce posedă proprietăţi antibiotice, acţionînd asupra unor virusuri, microbi şi mucegaiuri. Datorită compoziţiei sale complexe în care intervin răşini, balsamuri, eteruri solubile, ceară, polen, Propolisul s-a dovedit activ în unele afecţiuni stomatologice ca paradentoza, precum şi în unele boli ale pielii, în care rezultatele altor tratamente nu sînt satisfăcătoare.

Concluzii definitive asupra efectelor terapeutice se vor putea obţine prin extinderea cercetărilor cu acest produs natural ale cărui proprietăţi au fost sumar prezentate în acest referat, spre a deştepta atenţia cercetătorilor asupra sa, fiind foarte puţin cunoscut în ţară.

BIBLIOGRAFIE

1. AZEVEDO J., FLAEHMANN L., PRADO F., GONZANO L. — Occurence of Antimicrobia Substances in Certain Social Insects, *Apicultural abstracts*, 1964, nr. 15, p. 46—47.
2. DEREVICI A., POPESCO A., POPESCO N. — Propriétés biologiques de la Propolis, *Ann. Abeille*, 1964, nr. 7, p. 10—18.
3. DEREVICI A., POPESCU A., POPESCU N. — Observaţii privind îmbolnăvirea albinelor hrănite cu polen de porumb contaminat cu *Aspergillus* şi *mucor*, *Apicultura (Buc.)*, 1964, nr. 11, p. 19—22.
4. DEREVICI A., POPESCU A., POPESCU N. — Noi contribuţii asupra proprietăţilor biologice ale Propolisului. Lucrări ştiinţifice S.C.A.S., Ed. Agro-Silvică, Bucureşti, 1964, sub tipar.
5. DEREVICI A., POPESCU A., POPESCU N. — Cercetări asupra unor proprietăţi biologice ale Propolisului, *Apicultura (Buc.)*, 1964, nr. 12, p. 14—15.
6. FEUREISEL P., KRAUS F. — Les particularités tuberculostatiques de la Propolis. XVII Congresso internazionale degli apicoltori, Bologna, Roma, 1958, nr. 1, p. 3—5.
7. GONNET M., LAVIE P. — Action antigerminative des produits de la ruche d'abeilles (apis mellifica h.) sur les graines et les tubercules, *C. R. Acad. Sci.*, 11 ianuarie, 1960.
8. HANDIOS L. M. — Importanţa terapeutică a Propolisului, *Pcelovodstvo*, 1947, nr. 8, p. 1—3.
9. IOIRICH N. P. — Propolisul. Caiet Selectiv, *Apicultura, (Buc.)*, 1959, nr. 1, p. 17—19.
10. IOIRICH N., DEREVICI A., PETRESCU AL. — Acţiunea virulicidă *in vitro* a unui distilat de larve de trîntor şi a unui extras alcoolic de Propolis, *Lucrările ştiinţifice ale Staţiunii de cercetări apicole şi sericicole*, Ed. agrosilvică, Bucureşti, 1964, p. 135—136.
11. JIRASEK L., LANGER J. — Occupational eczema in a beekeeper caused by Propolis, *Apicultural abstracts*, 1964, nr. 15, p. 77.
12. KARIMOVA H. — Propolisul, un nou medicament. Tezele prezentate la Conferinţa de apicultură medicală, Leningrad, 1960, p. 80—81.
13. KARIMOVA Z. H., BERIS M. T., STAROSEVSKAIA K. B. — Acţiunea antimicrobiană a unor preparate de Propolis în raport cu metoda de preparare, Tezele prezentate la Congresul de apicultură medicală, Leningrad, 1960, p. 82—83.
14. KARIMOVA Z. N., RASPOPOVA T. V., AFONOSKAIA D. S., LUBAIROV D. A., RIJEVSKAIA G. F., STUDENTOVA J. A., LAPTEVA N. V. — Acţiunea antimicrobiană şi farmacodinamică, Pcelovostvo, 1963, nr. 2, p. 83.

15. KAZAKOV I. F., ARISTOV K. A., SAVINA K. A. — Acţiunea bactericidă a a Propolisului în bruceloză, Tezele prezentate la Conferinţa de apicultură medicală, Leningrad, 1960, vol. 68—69.

16. KELLER R. E., PRUDNICENKO E. K. — Despre cleiul de albine şi Propolis, Pcelovostvo, 1960, nr. 8, p. 59—60.

17. KIVALKINA V. P. — Mijloace de vindecare fabricate din Propolis şi acţiunea antimicrobiană, Tezele prezentate la Conferinţa de apicultură, medicală, Leningrad, 1960, p. 61—62.

18. KIVALKINA V. R. — La Propolis et ses effets antibactériens et curatifs. Abstracts. XIX Congrés Apicole International des apiculteurs, Praga, 1963, p. 64—65.

19. KÖHLER F. — Process for the Preparation of a Therapeutically Active Extract from the Propolis of Apis Mellifera, D.F.R., 1958, nr. 1 037, p. 651—654.

20. KULEEV F. I. — Folosirea alifiei cu Propolis în chirurgia veterinară, Tezele prezentate la Conferinţa de apicultură medicală, Leningrad, 1960, p. 8—81.

21. LAVIE P. — Action antibiotique de quelques substances provenant de l'abeille où de la ruche sur le Bac. larvae et Bac. alvei, *C. R. Acad. Sci.*, 1959, vol. 248, p. 455—546.

22. LAVIE P. — Les substances antibiotiques dans le colonie d'abeille, *Ann. Abeille*, 1960, nr. 2, p. 103—176.

23. LAVIE P. — Les substances antibiotiques dans la colonie d'abeille, *Ann. Abeille*, 1960, nr. 3, p. 201—283.

24. MARIN M., MATEESCU T., BALACI T., POPA A. — Contribuţii la studiul Propolisului, *Apicultura (Buc.)*, 1959, nr. 12, p. 9—15.

25. MUHAMEDIAROF G. E. — Un nou mijloc în tratamentul eczemei, Tezele prezentate la Conferinţa de apicultură medicală, Leningrad, 1960, p. 63—64.

26. OLINICI N., LESCINSKI S. — Propolisul. Acţiuni terapeutice, Comunicare personală, 1964.

27. PETRUS V. — Cîteva noutăţi despre Propolis. *Apicultura (Buc.)*, 1956, nr. 12, p. 23—25.

28. BABINOVICI M. — Acţiunea bactericidă a Propolisului asupra micobacteriei tuberculoase, Tezele prezentate la Conferinţa de Apicultură medicală, Leningrad, 1960, p. 59—60.

29. SALMAKOV K. M. — Acţiunea bactericidă a Propolisului asupra brucelozei, Tezele prezentate la Conferinţa de apicultură medicală, Leningrad, 1960, p. 66—67.

30. SPĂTARU C., FRĂSINEL N. — Acţiunea bactericidă a Propolisului asupra cîtorva bacterii patogène pentru om şi animal, Lucrările ştiinţifice ale Institutului agronomic, Timişoara, 1963, vol. VI, p. 397

31. VILLANUEVA V. R., BOGDANOVSKI D., BARBIER M., GONNET M., LAVIE P. — Sur l'izolement et l'identification de la 3, 5, 7, trihydrosyglavone (galangine) a partir de la Propolis, *Ann. Inst. Pasteur (Paris)*, 1964, vol. 106, p. 292.

32. VINOGRADOVA T. — Produsele albinelor în Serviciul sănătăţii, Ed. Medghiz, Moscova, 1964.

Articol intrat în redacţie la 6.IX.1965.

Indicele de clasificare: 615.761.2.

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

FARMACIA
vol. XIV, nr. 5, anul 1966

Date în legătură cu activitatea citostatică pe celula vegetală a unor noi derivaţi ai acidului benzoic

RODICA OŢELEANU

Lucrare efectuată la Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice.

Încă din 1950, aproape 3 ani de la descoperirea proprietăţilor anticanceroase ale azotiperitei, specialiştii au căutat să diminueze toxicitatea extrem de mare a acestui produs şi în acelaşi timp să-i mărească activitatea terapeutică, prin înlocuirea atomului de hidrogen, fie cu un atom de oxigen, fie cu diverşi radicali arilici.

$$R-N\begin{matrix} \diagup CH_2-CH_2-Cl \\ \diagdown CH_2-CH_2-Cl \end{matrix} \qquad R = O, \text{radical arilic}$$

Prepararea unui număr foarte mare de astfel de produşi de sinteză a impus specialiştilor căutarea unor metode rapide de testare a lor.

Încercările făcute de cercetătorii de peste hotare (1) de a folosi celula vegetală pentru controlul activităţii citostatice a medicamentelor alchilante nu s-au dovedit corespunzătoare, deoarece ele produc, pe acest material biologic, ca orice substanţă toxică, un efect mai mult mitodepresiv (dispariţia progresivă a mitozelor) decît unul cromatoclazic, specific modului de acţiune al citostaticelor alchilante pe celula animală în diviziune (2).

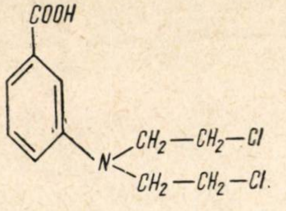
Plecînd de la faptul că celula vegetală în diviziune mitotică este, în raport cu celula animală, mai puţin dependentă de corelaţii hormonale, iar membrana ei se lasă mai uşor străbătută de substanţa cu care vine în contact, cît şi de la faptul că ea permite observaţii citologice mult mai precise decît celula animală, noi am considerat că tot celula vegetală în diviziune mitotică constituie reactivul biologic cel mai bun pentru testarea rapidă a activităţii citostatice a medicamentelor alchilante (2, 3).

În acest scop, noi am căutat să sensibilizăm celula vegetală în cariokineză, la acţiunea citostaticelor alchilante, în aşa fel încît filmul modificărilor morfologice al figurilor mitotice să se suprapună celui produs de aceste medicamente în celula animală canceroasă.

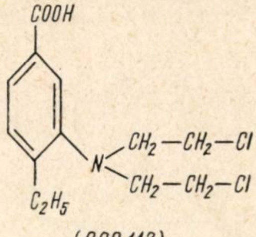
După cum am arătat cu altă ocazie (4), noi am ajuns la constatarea că alcaloizii purinici, în concentraţii mici, sensibilizează meristemele radiculare de

grîu la acțiunea medicamentelor alchilante, indiferent de natura chimică a grupărilor active din molecula lor.

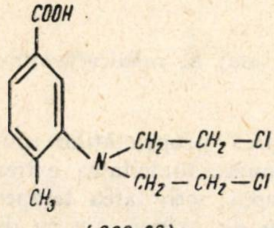
Pe baza acestor rezultate, am pus la punct o metodă fitobiologică de testat activitatea citostatică a medicamentelor alchilante, folosite în terapeutica noastră antitumorală (5, 6).



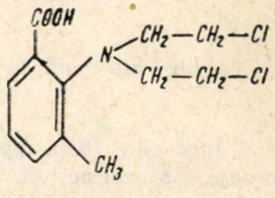
(OCO 54)
Acid-3N,N-di(2 cloretil) aminobenzoic



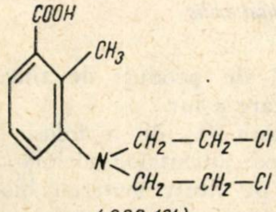
(OCO 112)
Acid 3-N,N-di(2 cloretil) amino-4-etilbenzoic



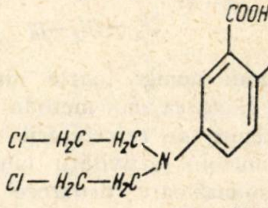
(OCO 82)
Acid 3-N,N-di(2cloretil) amino-4-metilbenzoic



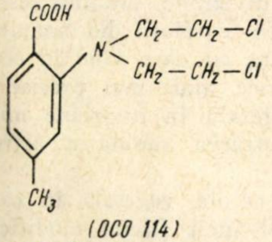
(OCO 107)
Acid 2-N,N-di(2 cloretil) amino-3-metilbenzoic



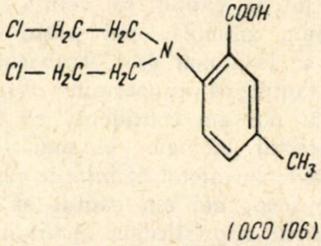
(OCO 121)
Acid 3-N,N-di(2 cloretil) amino-2-metilbenzoic



(OCO 92)
Acid 5-N,N-di(2 cloretil) amino-2-metilbenzoic



(OCO 114)
Acid 2-N,N-di(2 cloretil) amino-4-metilbenzoic



(OCO 106)
Acid 6-N,N-di(2 cloretil) amino-3-metilbenzoic

Cunoscînd importanța practică a acestei metode, colectivul de specialiști de la Secția sinteze a Institutului oncologic, București ne-a solicitat colabora-

rea, în scopul urmăririi, pe celula vegetală, a acțiunii pe care o exercită asupra acestui reactiv biologic substanțele noi sintetizate de dînșii[1].

În nota de față prezentăm rezultatele cercetărilor noastre, în legătură cu modificările produse pe celula vegetală, precum și concentrația minimă activă, stabilite pentru fiecare dintre produșii noi sintetizați.

Aceste substanțe au gruparea azotiperitică grefată în diverse poziții pe molecula acidului benzoic.

Alături de gruparea azotiperitică, cercetătorii au mai grefat, fie funcția etil, fie metil în diverse poziții față de carboxil.

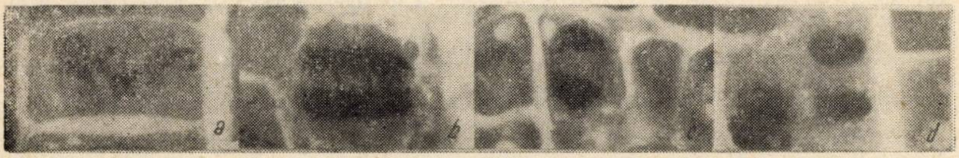
CERCETĂRI PERSONALE

Cercetările noastre au urmărit să determine dacă substanțele sintetizate au sau nu activitate citostatică, iar în cazul că ele se vor dovedi active să precizăm în ce măsură diverșii radicali grefați pe molecula lor influențează activitatea citostatică.

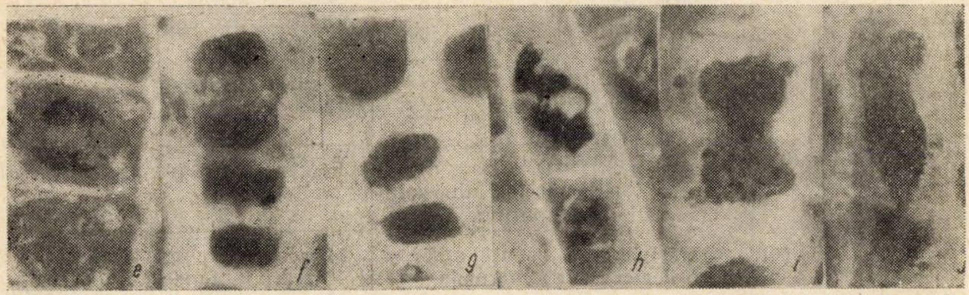
Cercetările întreprinse de noi, în vederea stabilirii eventualei activități citostatice, s-au bazat pe proprietatea soluției milimolare de cafeină de a sensibiliza celulele meristematice ale rădăcinii de grîu la acțiunea substanțelor din grupa radiomimeticelor sau agenților alchilanți, după tehnica indicată de noi anterior (7).

Aceste studii ne-au arătat că, într-adevăr, cele 8 substanțe produc alterări ale figurilor mitotice, caracteristice agenților alchilanți, fapt datorit, bineînțeles, prezenței grupării active azotiperitice grefată pe molecula acidului benzoic. Aceste alterări se caracterizează, după cum am mai precizat, prin fragmentarea

Planșa I



Aspecte ale figurilor din celulele meristematice ale rădăcinilor de grîu sub acțiunea citostaticului.
a — metafază ; *b*, *c* — anafaze ; *d* — telofază.



Aspecte ale figurilor mitotice din celulele meristematice ale rădăcinilor de grîu, care au suferit acțiunea citostaticului în prezența unei soluții M/1 000 de cafeină.
e — anafază cu cromozomi fragmentați ; *f*, *g*, *h* — punți telofazice ; *i*, *j* — nuclei aberanți cu micronuclei.

---

[1] Mulțumim și pe această cale colectivului compus din Gh. Ciuștea, Duvăz Niculescu, A. Cambanis, Mihaela Ionescu, de la Secția sinteze a Institutului oncologic, București, care au sintetizat și au avut amabilitatea să ne pună la dispoziție substanțele de experiență.

cromozomilor, apariția de punți ana- și telofazice, de nuclei aberanți, pulverizarea nucleului, mărirea în volum a nucleolului (planșa 1, fig. a—j).

După cum se poate observa din microfotografiile din planșa nr. 1, în absența cafeinei derivații studiați de noi nu modifică — în concentrațiile folosite — decît în slabă măsură filmul figurilor cariokinetice (planșa nr. 1 a. b, c, d), în schimb în aceleași concentrații, dar în prezența cafeinei, apar modificările specifice agenților alchilanți (planșa nr. 1 e—j).

O dată stabilit că substanțele sintetizate de Institutul oncologic, București au activitate citostatică, ne-am propus să precizăm în ce măsură natura și poziția diverșilor radicali grefați pe nucleul benzenic al acidului 3 N, N—di (2 cloretil)—aminobenzoic influențează activitatea lui citostatică. În acest scop, am determinat, pentru fiecare produs în parte, C.M.A. (*concentratio minima activa*), adică cea mai mică cantitate din fiecare substanță, care, dizolvată într-o soluție milimolară de cafeină, este capabilă să provoace, după 24 de ore de contact, la temperatura de 25 $\pm$ 1°, alterarea tuturor figurilor mitotice din meristemele radiculare de grîu.

Procedînd după tehnica de mai sus (7), am obținut rezultatele înscrise în tabelul I.

Tabelul 1

Concentratio minima activa (C.M.$_{A.}$)							
OCO 54 mg/100 ml	OCO 112 mg/100 ml	OCO 106 mg/100 ml	OCO 82 mg/100 ml	OCO 92 mg/100 ml	OCO 107 mg/100 ml	OCO 114 mg/100 ml	OCO 121 mg/100 ml
16—20	4—5	2,50—3,30	2,50—3,30	2,50—3,30	2,50—3,30	2,50—3,30	2,50—3,30

Citostatic	Soluție de cafeină (în moli)	Constatări microscopice după 3 ore	Constatări microscopice după 6 ore
Doză C.M.A.	—	Rare diviziuni normale, Nucleoli măriți	Diviziuni normale Nucleoli măriți
,,	M/4 000	Nucleoli măriți Diviziuni normale	Nucleoli măriți Diviziuni normale
,,	M/2 000	Nucleoli măriți Rare diviziuni normale	Nucleoli măriți Încep alterările
,,	M/1 500	Nucleoli măriți Alterări foarte puține, diviziuni normale foarte puține	Foarte rare diviziuni normale și alterate
,,	M/1 000	Alterări ușoare (punți ana- și telofazice), dar și normale	Micronuclei, punți telofazice, alterări profunde Nu mai sînt diviziuni normale
,,	M/750	Ușoare alterări, metafaza nu este atacată	Alterări caracteristice, cromozomii topiți
,,	M/500	**Nucleoli măriți, celule binucleate, alterări foarte puține**	**Alterări tipice, dar depășite, din cauza cafeinei în doză mare**

Din examinarea datelor obținute, se constată că prin grefarea pe nucleul benzenic a acidului 3-N, N-di (2 cloretil) aminobenzoic, fie a grupării metil, fie a grupării etil, se mărește activitatea sa citostatică. De asemenea, mai rezultă că, indiferent de poziția în care a fost grefată, gruparea metil este mai activă decît gruparea etil.

Pentru a ajunge la rezultate cît mai complete asupra acțiunii citostatice a acestor substanțe, noi am considerat util să urmărim filmul modificărilor produse de ele în funcție de concentrații diferite de cafeină.

În acest scop, păstrînd constantă concentrația de citostatic corespunzătoare cantității minime active, am variat concentrația soluțiilor de cafeină, iar modificările au fost citite după 3, 6, 12 și 24 de ore. Rezultatele obținute sînt redate în tabelul II.

Din analiza acestor date, se constată că în soluțiile în concentrație sub M/1 000, cafeina este insuficientă pentru a sensibiliza celula la acțiunea citostaticului și chiar dacă au existat alterări ale diviziunilor în primele ore de acțiune, după 24 de ore totul a revenit la normal.

Rămîne concentrație optimă concentrația M/1 000, la care, după 12 ore de contact cu substanța activă, nu se mai observă nici o diviziune normală în regiunea meristematică, prezente fiind numai alterările caracteristice (punți ana- și telofazice, nuclei de forme aberante, micronuclei, nucleoli măriți), care se mențin și la 24 de ore, pe cînd concentrațiile de cafeină mai mari de M/1 000 duc și la modificări statmodieretice, caracteristice cafeinei, fapt care îngreuiază interpretarea rezultatelor.

Tabelul II

Constatări microscopice după 12 ore	Constatări microscopice după 24 de ore
Diviziuni normale Nucleoli cu volum mărit	Diviziuni normale Nu sînt modificări
Efect mitodepresiv	Alterări caracteristice, punți telofazice, micronuclei, nucleoli măriți, în zona meristematică se văd diviziuni normale
Alterări ușoare	În vîrful meristematic, cîteva diviziuni normale (metafaze); în zona diferențiată alterări profunde
Alterări profunde (nucleoli în formă de conuri, micronuclei, forme zdrobite și nedefinite, punți telofazice	În zona meristematică încep diviziuni normale, în zona diferențiată alterări și celule bitetranucleate
Alterări profunde și caracteristice	Alterări profunde, nici o diviziune normală în vîrful meristematic. După 24 de ore citostaticul își menține acțiunea distructivă
Toate celulele sînt zdrobite Doza depășită, nucleii și-au pierdut conturul	Alterări profunde pe tot cîmpul Nucleii în diviziune și nucleii în repaus sînt atacați
Alterări profunde la nucleii în diviziune și în stare de repaus	Alterări depășite, ca timp și concentrație, de cafeină

Substanța citostatică, în prezența concentrației optime de cafeină (M/1 000). își începe activitatea după 3 ore, cu alterări ușoare, atinge maximum de acțiune după 12 ore și își menține această activitate și la 24 de ore.

Fazele atacate cel mai rapid și mai profund sînt anafaza și telofaza. Metafaza este alterată ușor și numai după 6 ore de acțiune și abia la 12 ore cromozomii sînt distruși.

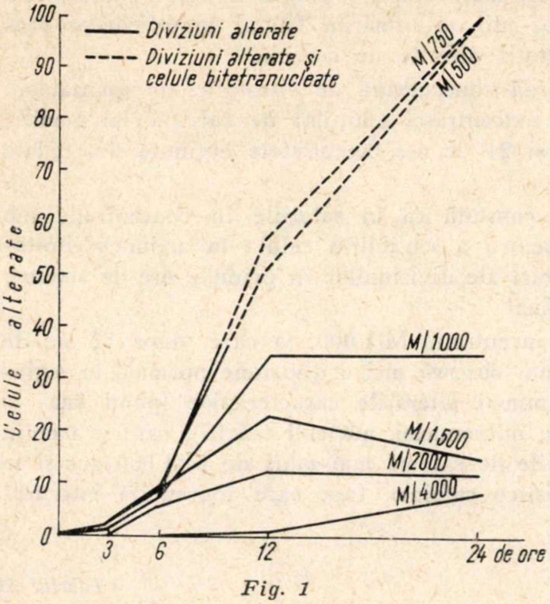


Fig. 1

Pentru a ilustra mai bine aceste rezultate, am construit graficul A, în care curbele reprezintă procentul de diviziuni alterate de către citostatic, în prezența fiecăreia din cele 5 concentrații de cafeină după 3, 6, 12 și 24 de ore de acțiune.

Cifrele pe baza cărora s-a construit acest grafic reprezintă media a cinci determinări microscopice făcute cu obiectivul pentru imersie 90 X, prin numărarea diviziunilor alterate dintr-un cîmp microscopic, considerat ca avînd, în medie, un număr de 50 de celule.

Merită să subliniem că cercetările farmacologice asupra acestor derivați, făcute de V. Dobre, în cadrul Institutului oncologic, București, au scos în evidență, pe de o parte, acțiunea antitumorală a lor, iar pe de alta, relațiile dintre structura chimică, toxicitatea și acțiunea lor anticanceroasă (10).

CONCLUZII

Rezultatele cercetărilor noastre ne duc la următoarele concluzii :

1. Am determinat activitatea citostatică de tip alchilant a unor produși sintetizați de Institutul oncologic București, derivînd de la acidul 3-N. N-di (2-cloretil) aminobenzoic.

2. Prezența radicalilor etil sau metil, grefați pe nucleul acidului benzoic. concomitent cu gruparea activă azotiperitică, conferă produsului o activitate citostatică crescută.

3. Prezența grupării metil s-a dovedit mai eficientă decît a grupării etil, cel puțin în poziția orto față de gruparea citostatică activă și para față de carboxil.

4. S-a dovedit că concentrația optimă a soluției de cafeină pentru a sensibiliza celula vegetală la acțiunea acestor substanțe este aceeași ca la celelalte citostatice alchilante, adică M/1 000.

Articol intrat în redacție la 31.I.1966

Indicele de clasificare: 615.771.7:615.752.6

FARMACIA
vol. XIV, nr. 5, anul 1966

Contribuții la dozarea volumetrică și colorimetrică a ionului fluor

I. POPA, ANGELA VOICU, CORNELIA TEODORESCU

Lucrare efectuată în Laboratorul de toxicologie, Facultatea de farmacie, București

Determinarea cantitativă a ionului fluor prezintă importanță atît pentru igienă, cît și pentru toxicologia aplicată.

Rolul pe care îl joacă în prevenirea cariilor dentare impune cunoașterea conținutului acestui element în apele potabile, pentru ca la nevoie să se facă fluorizarea acestora.

Alt aspect, așa cum am amintit, interesează toxicologia și anume: cercetarea și determinarea acidului fluorhidric din aerul fabricilor de preparare a superfosfaților (atacul acidului sulfuric asupra apatitelor care conțin fluoruri), ca și din locurile unde se manipulează soluții de acid fluorhidric pentru gravarea sticlei.

În general, atît pentru dozările colorimetrice, ca și pentru cele volumetrice, se folosește proprietatea ionului fluor de a forma complecși cu unii cationi ca: Fe^{3+}, Al^{3+}, Zr^{4+}, Th^{4+} și care corespund formulelor:

$$(Me^{III} F_6)^{-3} \text{ și } (Me^{IV} Fe)^{2-}$$

În metodele colorimetrice, cationul respectiv formează, cu un reactiv apropiat (alizarinsulfonatul de sodiu, tiocianatul de potasiu, hematoxilina), un indicator, care, sub influența ionului fluor, slăbește în intensitate sau chiar se decolorează, prin faptul că este răpit cationul din complexul indicator (11, 9, 7).

În metodele volumetrice, ionul fluor este titrat cu o sare a unuia dintre cationii amintiți anterior, iar sfîrșitul reacției este indicat prin colorația care se formează, fie cu alizarinsulfonatul de sodiu (Zr^{4+}, Th^{4+}) (1, 2, 12), fie cu tiocianatul de potasiu (Fe^{3+}) (4, 6).

Majoritatea metodelor semimicro- sau microvolumetrice folosesc soluția de azotat de toriu pentru dozarea ionului fluor, iar ca indicator alizarinsulfonatul de sodiu (1, 2, 12). Cu toate că acestei metode i s-au adus îmbunătățiri, este, totuși, nevoie pentru perceperea virajului să se opereze cu probe martor (1).

Dată fiind importanța determinării fluorului, ne-am gîndit la posibilitatea utilizării unor indicatori complexonometrici care pot să formeze complecși intens

colorați cu cationii Al^{3+}, Fe^{3+}, Zr^{4+}, Th^{4+}. Formarea acestor complecşi metalocromici are loc cu cantități foarte mici de cation și nuanța culorii este bine definită la un anumit pH (8).

În cazul utilizării azotatului de toriu, din punct de vedere teoretic se pretează scopului urmărit următorii indicatori : violetul de pirocatecol, albastrul de metiltiomol şi xilenoloranjul. Dintre aceştia, xilenoloranjul s-a dovedit cel mai bun. De altfel, acesta din urmă a fost folosit ca indicator zirconiu-xilenoloranj (cu $ZrOCl_2$) la dozarea colorimetrică a fluorului de către Valach (10).

Dată fiind neconcordanța dintre unele date din literatură şi anume că : a) toriul formează un complex metalic cu xilenoloranjul la pH = 2 (3) ; b) toriul poate fi dozat complexonometric în prezența xilenoloranjului la pH = 2,5—3,5 (8), am folosit în experimentările noastre două variante de lucru, în sistem tamponat la pH = 2 şi în sistem tamponat la pH = 3 (media 2,5—3,5).

În prima variantă. s-a folosit soluția-tampon KCl—HCl (după Clark şi Lubs), avînd pH = 2 (88,10 ml KCl 0,2 M se amestecă cu 11,90 ml HCl 0,2 N) ; la amestecare cu un volum de soluție de analizat, lichidul are în final pH = 2 (3). Rezultatele care s-au obținut au fost reproductibile pentru aceeaşi cantitate de fluorură, dar nu este o bună proporționalitate între diferitele cantități de fluorură luate în lucru.

Varianta a II-a ne-a dat rezultate mai mult decît mulțumitoare.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Reactivii necesari :

1. Soluție de azotat de toriu 0,871 g/1 000 ml. Factorul soluției se determină cu ajutorul unei soluții cu un conținut bine determinat în ion fluor.

2. Soluție-tampon glicocol-HCl, după Sörensen, avînd pH = 2,92. Se amestecă 80 ml glicocol 0,1 M (acid a-aminoacetic 7,505 g + 5,85 g NaCl la un litru) cu 20 ml HCl 0,1 N (3).

3. Soluție-etalon de fluorură : se dizolvă 0,221 1 g fluorură de sodiu la un litru de apă distilată ; 1 ml din această soluție conține 0,1 mg F—.

4. Soluție apoasă 0,25% de xilenoloranj (indicator).

Modul de lucru. La un volum determinat de soluție (10 ml) conținînd o fluorură solubilă (0,1—1 mg F—), se adaugă un volum egal de soluție-tampon glicocol-HCl, două picături de indicator și se titrează cu soluția de azotat de toriu pînă la obținerea unei colorații roșii. Ca martor, servește un amestec de apă distilată și soluție-tampon (1 : 1), căreia i s-a adăugat 1—2 picături soluție de azotat de toriu pentru obținerea virajului. Schimbarea de culoare de la galben-citrin la roșu, cu o nuanță intermediară de galben-portocaliu, se observă destul de net.

Rezultatele care s-au obținut sînt reproductibile și proporționale.

Tabelul I

Cantitatea de F— luată în lucru (în mg)	Cantitatea de F— găsită la dozare (în mg)	Diferența	p. 100
0,1	0,103	+0,003	103,00
0,2	0,205	+0,005	102,50
0,3	0,299	—0,001	99,67
0,4	0,393	—0,007	98,25
0,5	0,492	—0,008	98,40
0,6	0,585	—0,015	97,50
0,7	0,672	—0,028	96,00
0,8	0,791	—0,009	98,87
0,9	0,878	—0,022	97,56
1,0	0,984	—0,016	98,40

Datele din tabelul I ne îndreptățesc să afirmăm că dozarea cantităților de fluor, în concentrație sub 1 mg, se face în condiții bune în soluții cu un pH de circa 3.

Dozarea acidului fluorhidric din aer

Cercetarea cantităților relativ mici de acid fluorhidric din aerul încăperilor de lucru impune folosirea unei micrometode. Condițiile de lucru formulate anterior ne-au permis transpunerea metodei elaborate pentru dozarea titrimetrică a ionului fluor într-o metodă colorimetrică.

Principiul noii metode constă în decolorarea combinației metalocromice toriu-xilenoloranj (indicator) sub influența ionului de fluor și stabilirea slăbirii intensității acestuia față de o scară-etalon conținînd cantități bine determinate de fluor.

Reactivii necesari:

1. Soluție NaOH 0,01 N.
2. Soluție HCl 0,1 N.
3. Soluție-tampon glicocol-HCl, cu pH = 2,92 (vezi dozarea volumetrică).
4. Indicator toriu-xilenoloranj. Se dizolvă 0,36 g azotat de toriu în 100 ml apă distilată (soluție A). Separat se dizolvă 0,35 g xilenoloranj în 100 ml apă (soluție B). Pentru obținerea indicatorului se iau cîte 10 ml din fiecare soluție (A și B) și după amestecare se diluează cu 20 ml apă distilată.
5. Soluție-etalon de fluorură, din care 1 ml = 0,1 mg F^-.

Modul de lucru. Într-un vas de absorbție se aduc 10 ml NaOH 0,01 N și se aspiră aerul de cercetat conținînd acid fluorhidric, cu un debit de 0,1 l/min.

Pentru analiză se aduc 5 ml din soluția de analizat într-o eprubetă 200/20, se adaugă 0,5 ml HCl 0,1 N, apoi 10 ml soluție tampon glicocol-HCl și după amestecare se adiționează 0,4 ml indicator toriu-xilenoloranj.

În funcție de cantitatea de fluor prezent, colorația roșie-cireșie slăbește în intensitate, trecînd printr-o nuanță zmeurie la galben.

Se face comparația colorațiilor probelor de analizat față de aceea a unei scări-etalon. Compararea se face privind prin axul eprubetelor.

Prepararea scării-etalon. Aceasta cuprinde un domeniu de concentrații de la 0,01—0,1 mg F^-. Într-o serie de 10 eprubete 200/20 se aduc succesiv cantități de la 0,1—1 ml din soluția etalon și se completează volumul fiecăreia la 5,5 ml cu apă distilată. Se adaugă apoi, în fiecare eprubetă, cîte 10 ml soluție-tampon și după amestecare cîte 0,4 ml indicator.

Această scară etalon prezintă un avantaj deosebit, prin faptul că, în timp, colorațiile sînt stabile.

Eroarea acestei metode nu depășește $\pm$ 3%.

Încercările noastre de a efectua dozarea fotometric sau fotocolorimetric nu au dat rezultate.

CONCLUZII

Din lucrarea prezentă se pot conchide următoarele :

1. Folosirea xilenoloranjului ca indicator în semimicrodozarea fluorului cu ajutorul azotatului de toriu substituie cu succes indicatorul clasic alizarinsulfonatul de sodiu.

2. Rezultate reproductibile și proporționale se obțin dacă titrarea se face în soluții tamponate (glicocol-HCl) cu un pH de circa 3.

3. Metoda elaborată — volumetrică — îndeplinește condițiile cerute unei semimicrometode și din calcul rezultă că sensibilitatea ei este de 5 μg pentru o picătură a semimicrobiuretei și de 1,2 μg pentru diviziunea 1/100 dintr-un ml.

4. Eroarea metodei volumetrice este cuprinsă între $\pm$ 4%.

5. Metoda elaborată pentru dozarea colorimetrică a acidului fluorhidric din aer, cu mici modificări față de condițiile stabilite pentru metoda titrimetrică. permite determinarea cantităților de 10—100 μg F^-, eroarea ei nedepășind $\pm$ 3%.

BIBLIOGRAFIE

1. COSTACHE CORNELIA, MUICĂ V. — Asupra determinării fluorului în aerul încăperilor de lucru, *Farmacia (Buc.)*, 1961, vol. IX, nr. 11, p. 669—76.
2. ELKINS, HERVEY B. — The chemistry of industrial toxicology, ed. a II-a, Ed. John Wiley & Sons. New York, 1959, p. 335—37.
3. ERDEY L. și colab. — Tabele de calcul în chimia analitică (traducere ; ed. a II-a), Ed. tehnică, București, 1961, p. 339—42, 251, 270.
4. * * * — Farmacopeea română, ed. a VII-a, 1956, p. 415.
5. GOLDMAN, FREDERICK H., MORRIS B. JACOBS — Chemical methods in industrial hygiene, Ed. Interscience, New York, 1953.
6. LITEANU CANDIN — Manual de chimie analitică cantitativă (volumetria), Ed. tehnică, București, 1956, p. 442.
7. NENIȚESCU, COSTIN D., VIORICA IOAN — Manualul inginerului chimist, vol. I, Ed. tehnică, București, 1951, p. 1 003.
8. PRIBIL RUDOLF — Complexonii în chimia analitică (traducere), Ed. tehnică, București, 1961, p. 450.
9. STEPANOV V. A. — Chimia judiciară (traducere ; ed. a IV-a), Ed. de Stat pentru literatura științifică, București, 1954, p. 253—54.
10. VALACH ROMAN — *Talanta*, 1961, nr. 8, p. 443, *C.A.*, 1961, vol. 55, nr. 22, p. 22 668.
11. WILLARD H. H., WINTER O. B. — *Ind. Eng. Chem. Anal.*, 1936, ed. a V-a, p. 7.
12. WILLIAMS H. A. — *Analyst.*, 1947, vol. 71, p. 175.

Articol intrat în redacție la 13.VII.1965.

Indicele de clasificare : 615.777.14—073.56 : 614.777

RÉSUMÉ

I. Popa, Angela Voicou, Cornelia Teodoresco — CONTRIBUTION AU DOSAGE VOLUMÉTRIQUE ET COLORIMÉTRIQUE DE L'ION FLUOR

Les A. ont élaboré une méthode pour le dosage volumétrique de l'ion fluor dans des solutions tamponnées (pH environ 3), utilisant l'azotate de thorium en présence du xylénol-orange en tant qu'indicateur. La méthode colorimétrique — comportant certaines modifications par rapport à celle volumétrique — permet le dosage du fluor en quantité variables (de 10 à 100 μg).

ZUSAMMENFASSUNG

I. Popa, Angela Voicu, Cornelia Teodorescu — ZUR VOLUMETRISCHEN UND KOLORIMETRISCHEN BESTIMMUNG DES FLUORIONS

Es wurde ein Verfahren zur volumetrischen Bestimmung des Fluorions in gepufferten Lösungen (pH-Wert etwa 3) mit Hilfe von Thoriumnitrat in Gegenwart von Xylolorange als Indikator erarbeitet. Das kolorimetrische Verfahren, einige Abänderungen gegenüber dem volumetrischen aufweisend, ermöglicht die Bestimmung von Fluor in zwischen 10 und 100 μg schwankenden Mengen.

РЕЗЮМЕ

И. Попа, Анджела Войку, Корнелия Теодореску — К ВОПРОСУ ВОЛЮМЕТРИЧЕСКОГО И КОЛОРИМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИОНОВ ФТОРА

Авторы разработали метод для волюметрического определения ионов фтора в буферных растворах (pH приблизительно = 3), — при помощи азотата тория и в присутствии оранж-ксилена в качестве индикатора. Колориметрический метод, с некоторыми изменениями волюметрического метода позволяет производить количественные определения фтора в различных количествах от 10 до 100 мг.

FARMACIA
vol. XIV, nr. 5, anul 1966

Dinamica acumulării acidului ascorbic în organele vegetative ale speciilor de *Iris*

LUCREȚIA ISTRĂTESCU-GUȚI

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacie galenică, I.M.F., București

Rolul deosebit, pe care acidul ascorbic îl are în reglarea proceselor de oxidoreducere face ca valoarea sa cantitativă să nu fie constantă, în timpul perioadei de vegetație.

Se știe că procesul de formare și acumulare a acidului ascorbic este, în mare măsură, dependent de compoziția solului (1, 2) și cantitatea de acid ascorbic crește la începutul dezvoltării plantelor proporțional cu mărirea cantității de peroxidază, catalază și ascorbinoxidază (3). Dintre factorii pedoclimatici, altitudinea ar determina o creștere corespunzătoare a conținutului în această substanță (4, 5, 6, 7).

Pentru o justă valorificare a speciilor de Iris cu conținut mare de acid ascorbic — respectiv speciile *Iris germanica* L., *Iris florentina* L., *Iris pallida* Lam. și *Iris sambucina* L., am întreprins un studiu al dinamicii de acumulare a acidului ascorbic în timpul perioadei de vegetație și al variabilității cantitative a acestei substanțe, în funcție de altitudine.

CERCETĂRI PERSONALE

S-a urmărit dinamica de acumulare a acidului ascorbic în organele vegetative ale speciilor de Iris menționate, timp de 2 ani, prin determinări lunare, pe material proaspăt, imediat după recoltare.

Determinarea acidului ascorbic s-a făcut iodatometric, după tehnica arătată în altă lucrare.

Datele obținute în urma determinărilor efectuate sînt redate în tabelul I și graficele din figurile 1 și 2.

Deoarece procesul acumulării acidului ascorbic la speciile de Iris studiate a fost asemănător, pentru exemplificare, în tabelul și graficele respective, am redat numai rezultatele pe care le-am obținut în cazul speciei *Iris germanica* L.

Umiditatea organelor studiate a fost de 89—83% pentru frunze, 92—93% pentru flori și tulpină, 83—78% pentru rizom și 72—77% pentru rădăcină.

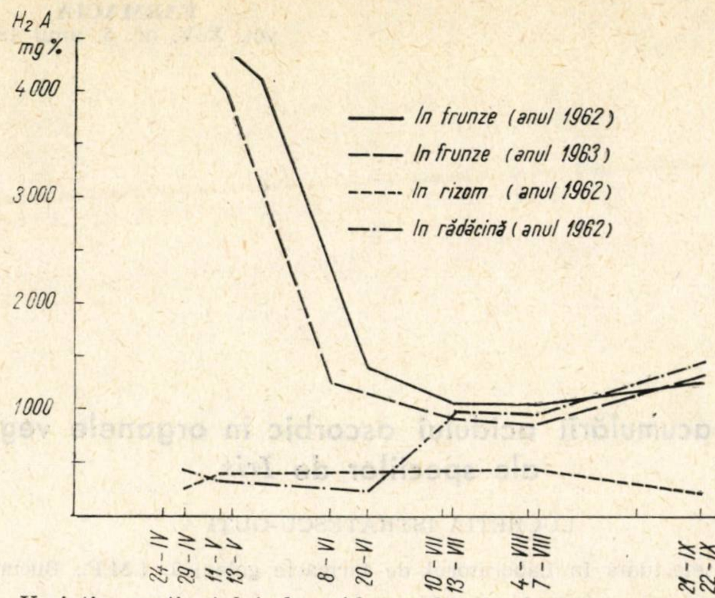


Fig. 1. — Variația conținutului de acid ascorbic în frunzele, rizomul și rădăcina de *Iris germanica* L. în timpul perioadei de vegetație.

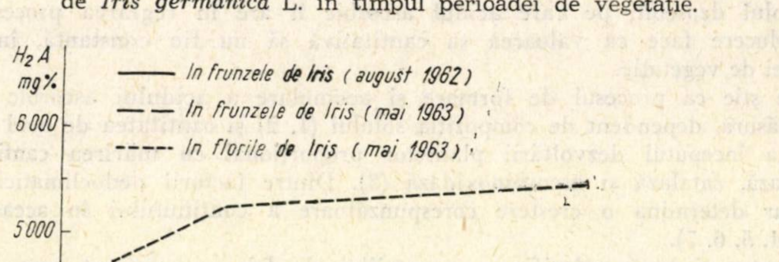


Fig. 2. — Variația conținutului de acid ascorbic în funcție de altitudine.

Din analiza rezultatelor obținute în legătură cu dinamica de acumulare a acidului ascorbic în organele vegetative ale speciei *Iris germanica* L., se desprind următoarele observații :

— conținutul în acid ascorbic, în timpul perioadei de vegetație, în toate organele plantei, variază în limite mai mari (cum este cazul frunzelor) sau mai mici (în cazul rizomului sau rădăcinii) ;

— frunzele, florile și tulpinile conțin cantități apreciabile de acid ascorbic ; în rizom conținutul în acid ascorbic nu depășește 500 mg/100 g produs uscat, în timp ce în rădăcină conținutul în acid ascorbic atinge — în lunile iulie, august și septembrie — valori ce depășesc 1 000 mg/100 g produs uscat ;

— în frunze, cantitatea cea mai mare de acid ascorbic se află înainte de înflorire, respectiv luna aprilie (4 447—4 210 mg/100 g produs uscat sau 537—463 mg/100 g produs proaspăt), cantitate, care în timpul înfloririi scade cu cca. 5—30%, iar după înflorire cu 67%, pentru ca la sfîrșitul lunii septembrie să se înregistreze o ușoară creștere.

O dată cu precizarea perioadei optime de recoltare se ridică problema felului în care să se facă recoltarea. De aceea am considerat necesar de a urmări dinamica de acumulare a acidului ascorbic și în diferite părți ale frunzei, pe care am împărțit-o în patru părți :

1. partea superioară (vîrful), pînă la lățimea maximă a frunzei ;
2. partea mijlocie — toată partea lată a frunzei, pînă unde aceasta se îngustează ;
3. partea bazală, de unde se îngustează frunza pînă unde începe partea albă ;
4. partea albă (teaca) — ultima porțiune a frunzei.

Rezultatele determinărilor făcute în diferite perioade de vegetație sînt cuprinse în tabelul I.

Tabelul I

Nr. crt.	Data recoltării	Mg acid ascorbic/100 g produs							
		Vîrf		Mijloc		Bază		Teacă	
		U. %	Produs fără umiditate	U. %	Produs fără umiditate	U. %	Produs fără umiditate	U. %	Produs fără umiditate
1	24.IV.1962	82	2 670	86	4 330	90	5 370	92	5 420
2	11.V.1962	82	2 270	84	5 830	90	3 760	91	5 000
3	20.VI.1962	83	2 117	84	1 118	84	966	84	884
4	12.VII.1962	82	1 809	84	459	88	1 029	84	1 089
5	4.VIII.1962	79	1 569	73	1 059	86	743	83	908
6	21.IX.1962	81	1 880	83	1 343	86	730	—	—
7	29.IV.1963	82	2 569	86	3 311	90	4 520	92	5 112
8	13.V.1963	83	2 874	85	3 074	90	3 806	90	3 978
9	8.VI.1963	84	2 330	87	2 647	88	2 074	88	2 044

U. = umiditate

Din examinarea datelor cuprinse în tabelul I se poate constata, cu ușurință, că umiditatea diferită a celor patru porțiuni de frunză condiționează conținutul mai mare sau mai mic de acid ascorbic, raportat la produsul proaspăt sau la produsul fără umiditate.

Faptul că toate porțiunile de frunză în perioada dinainte de înflorire și în timpul înfloririi conțin cantități apropiate de acid ascorbic prezintă o deosebită importanță pentru precizarea modului de recoltare a acestui produs.

De asemenea, faptul că teaca frunzei, care este lipsită de clorofilă, conține o cantitate mare de acid ascorbic poate constitui o dovadă că acumularea acidului ascorbic nu este condiționată de prezența clorofilei (8, 9, 10) și a luminii, ci mai degrabă de intensitatea proceselor biologice, la care acidul ascorbic participă.

Urmărirea variabilității conținutului în acid ascorbic în funcție de altitudine m-a condus la rezultatele prezentate în graficul din figura 2.

Din datele prezentate se poate constata că frunzele și florile de Iris, recoltate la altitudini mai mari, sînt mai bogate în acid ascorbic. Astfel, conținutul în acid ascorbic al frunzelor recoltate din regiuni de munte este cu cca. 50% mai mare decît al celor recoltate din regiuni de cîmpie.

Rezultatele obținute confirmă, încă o dată, dependența conținutului de acid ascorbic al plantelor de altitudine, deoarece conținutul în acid ascorbic este un caracter foarte variabil în strînsă legătură cu metabolismul respectivelor plante, metabolism care la plantele de munte se caracterizează printr-o mai mare intensitate a proceselor biologice.

CONCLUZII

1. În timpul perioadei de vegetație, în toate organele plantei, conținutul în acid ascorbic variază în limite foarte mari.

2. Perioada optimă de recoltare este perioada de înflorire, respectiv luna mai, deoarece în această perioadă frunzele, tulpinile și florile conțin cantități însemnate de acid ascorbic.

3. Acumularea acidului ascorbic în teaca albă a frunzei nu este în funcție de prezența clorofilei și a luminii, ci de intensitatea proceselor biologice, la care acidul ascorbic participă.

4. Conținutul în acid ascorbic al frunzelor și florilor de stînjenei este cu atît mai mare, cu cît altitudinea la care planta se cultivă este mai ridicată.

BIBLIOGRAFIE

1. DEVIATNIN A. V. — Vitaminî, Moscova, 1948, p. 629.
2. GRINKEVICH N. I. — *Apt. Delo*, 1958, nr. 5, p. 34.
3. BLAGOVESCENSCHI A. V. — Bazele biochimice ale procesului de evoluție la plante, Ed. agrosilvică, București, 1953, p. 119.
4. MENTZER CH. — Contribution à l'étude biochimique de l'acide ascorbique, Thèse pour le doctorat, 1940, nr. 5, p. 88.
5. ADAM L., KOPP E., KOTILLA S., KOVACS K., RACZ G. — *Rev. Med. Tîrgu-Mureș*, 1956, nr. 2, p. 55—59.
6. TEITEL A., ZITTI R., BUJOR O. — *Com. Acad. R.P.R.*, 1956, nr. 6, p. 941—947.
7. GRIGORESCU E. — *Farmacia (Buc.)*, 1961, nr. 1, p. 35.
8. GIROUD A. M., RATSIMAMANGA R. A., LEBLOND C. P. — *Bull. Soc. chim. biol.*, 1936, nr. 18, p. 573—589.
9. RANDOINLL, GIROUD A. M., RATISMAMANGA R. A. — *C.R. Soc. biol.*, 1937, vol. 126, p. 1 068—1 070.
10. MIRIAMANOFF A. M. — *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 1938, nr. 200, p. 766.

Articol intrat în redacție la 17.VII.1965.

Indicele de clasificare : 615.776.62 : 547.475.2

FARMACIA
vol. XIV, nr. 5, anul 1966

Cercetări comparative asupra cedării şi stabilităţii unor antibiotice în diferite baze de unguente

E. SAVOPOL, ŞTEFANIA BALLIU, SILVIA BOTEANU, SANDA COROI, EUFROSINA SETLACEC

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice

Utilizarea antibioticelor în terapia infecţiilor cutanate capătă, pe măsura descoperirii de noi produşi, o extindere tot mai mare.

Tratamentul infecţiilor cutanate necesită o concentraţie mare de antibiotic la nivelul pielii. Această concentraţie nu poate fi realizată numai prin administrare orală sau parenterală, unele antibiotice nefiind tolerate pe cale orală ; de aceea terapia apelează tot mai frecvent, în aceste cazuri, la aplicarea locală a acestora.

Prescrierea antibioticelor în tratamente locale a ridicat, între altele, problema preparării de unguente care să asigure, pe de o parte, stabilitatea antibioticului încorporat, iar pe de alta, cedarea acestuia în concentraţie suficient de mare.

O atenţie deosebită la prelucrarea antibioticelor în forme farmaceutice se dă garantării integrităţii activităţii acestora ; de aceea literatura privind unguentele cu antibiotice recomandă prelucrarea acestora în excipienţi anhidri (vaselină, ceară, lanolină, ulei de parafină). Din acest punct de vedere, prelucrarea unguentelor cu antibiotice nu ridică probleme, dar observaţiile privind eficacitatea acestor produse arată o comportare foarte diferită în ceea ce priveşte cedarea antibioticului. Cedarea şi resorbţia antibioticului este dependentă, în cazul unguentelor anhidre, de proprietăţile fizico-chimice, îndeosebi de caracterul hidrofil sau hidrofob al acestuia, precum şi de capacitatea de pătrundere a unguentului în piele. Rezultatele obţinute sînt, de asemenea, dependente de faptul că unguentul este aplicat pe mucoase sau pe plăgi umede (supurînde) sau pe tegumentul intact, în primul caz prezenţa lanolinei în baza de unguent mărind capacitatea de cedare a antibioticului prin formarea de emulsii de tipul A/O la nivelul pielii.

Aceste observaţii au îndreptat atenţia cercetărilor asupra problemei cedării antibioticelor din baza de unguent, propunîndu-se utilizarea unor baze tip emulsie sau chiar geluri, considerîndu-se mai importantă cedarea rapidă decît stabilitatea antibioticului.

Apare, astfel, alternativa preparării de unguente stabile cu resorbție lentă și nesigură sau de unguente active, dar cu stabilitate redusă. Astfel : Trolle Lassen propune, pentru prelucrarea unguentelor cu cloramfenicol, gelul de tragacanta, deși alți autori arată că excipienții care conțin 25% apă influențează defavorabil stabilitatea antibioticului, iar Plaxco și colab. arată că bacitracina poate fi incorporată în excipienți hidratați, dacă unguentul se consumă în cîteva zile.

Utilizarea amestecurilor de polietilenglicoli, care ar apărea avantajos la prelucrarea cloramfenicolului, datorită solubilității sale în această bază, nu este recomandabilă, cum arată Corenblat și Sahan, deoarece nu asigură stabilitatea.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Realizarea ambelor deziderate, evident cu unele concesii, propunîndu-se, de exemplu, baze de unguente care să asigure stabilitatea antibioticului incorporat, pentru o perioadă de timp suficient de mare (30—60 de zile) și o cedare rapidă a acestuia, a constituit preocuparea noastră în prezenta lucrare. Ne-am propus, așadar, urmărirea stabilității și cedării unor antibiotice (neomicină, cloramfenicol, tetraciclină, bacitracină și rovamicină), incorporate în proporție de 1% și micostatin în proporție de 100 000 U.I./g în diferite tipuri de baze de unguent (baze grase anhidre, capabile să formeze emulsii de tip O/A și baze hidrofile lavabile) și, pe baza rezultatelor obținute, indicarea pentru fiecare antibiotic studiat, a bazei care se pretează.

Formulele bazelor de unguente folosite au fost următoarele :

1. Baze grase anhidre, capabile să formeze emulsii A/O în contact cu secrețiile

I.	Oleu de parafină	10 g
	Lanolină	5,0 g
	Vaselină *q.s.*	100,0 g
II.	Oleu de parafină	30,0 g
	Lanolină	7,0 g
	Alcool cetilic	5,0 g
	Vaselină *q.s. ad*	100,0 g
III.	Eucerină	20,0 g
	Oleu de parafină	30,0 g
	Vaselină *q.s. ad*	100,0 g

2. Baze hidratate de tip O/A

IV.	Metilceluloză	2,5 g
	Oleu de parafină	10,0 g
	Glicerină	5,0 g
	Apă *q.s. ad*	100,0 g

3. Baze hidrofile lavabile

V.	Alcool polivinilic	15,0 g
	Glicerină	10,0 g
	Apă *q.s.*	100,0 g
VI.	Pectină	10,0 g
	Glicerină	10,0 g
	Apă *q.s. ad*	100,0 g

PROCEDEU DE LUCRU

Încorporarea antibioticelor s-a făcut dependent de tipul bazei de unguent și solubilitatea în apă a antibioticului. Astfel : în baze anhidre antibioticele au fost suspendate în ulei de parafină peste care s-a adăugat amestecul topit și răcit sub 40° al celorlalte ingrediente triturînd pînă la omogenizare ; în bazele care conțin apă, antibioticul a fost încorporat după solubilizare într-o mică cantitate din apa prescrisă sau a fost suspendat dacă era insolubil în apă.

Toate unguentele au fost repartizate în cutii de material plastic și ținute la temperatura camerei.

Determinarea gradului de cedare a antibioticelor din diferitele baze s-a făcut prin metoda difuzimetrică în dublu strat, urmărind mărimea zonelor de inhibiție produse de unguentul introdus ca atare în cilindrii Heatley, față de microorganismele sensibile, specifice, corespunzătoare fiecărui antibiotic în parte.

Determinarea stabilității în timp a activității antibioticelor din formulele de baze diferite s-a făcut prin aceeași metodă difuzimetrică, după extragerea antibioticelor, cu ajutorul dizolvanților adecvați, diluțiile anterioare fiind făcute în soluții fosfat tampon cu pH-ul necesar fiecărui antibiotic.

În tabelul I este indicată activitatea antibioticului pe gram de unguent, microorganismele test față de care s-a făcut determinarea activității microbiologice, precum și solvenții folosiți pentru extragerea antibioticelor și prepararea diluțiilor de lucru.

Tabelul I

Antibiotic incorporat	Concentrația substanței	Microorganism-test	Solvent folosit pentru extragere	Solvent folosit pentru diluție de lucru
Cloramfenicol	1 g%	*B. subtilis* 2 589	Apă la cald	Soluție fosfat tampon, pH = 6
Tetraciclină HCl'	1 g%	*B. subtilis* 2 589	Alcool metilic	Soluție fosfat tampon, pH = 4,5
Neomicină	1 g%	*Proteus vulgaris* (tulpină vegetală)	Cloroform	Soluție fosfat tampon, pH = 8
Bacitracină	1 g%	*Sarcina luthea* (tulpină vegetală)	Apă	Soluție fosfat tampon, pH = 8
Rovamicină	1 g%	*B. Cereus* var. *mycoides*	Alcool metilic	Soluție fosfat tampon, pH = 6
Nistatin	100 000 U.I./g	*Saccharomyces cerevisiae*	Dimetilformamidă	Soluție fosfat tampon, pH = 7

REZULTATE ŞI DISCUŢII

a) **Cedarea antibioticelor din bazele de unguent.** Din rezultatele cercetărilor noastre, reiese că bazele se comportă diferit din punctul de vedere al capacității de cedare a antibioticelor.

Cea mai bună cedare a tuturor antibioticelor încercate a fost obținută din formulele de unguente cu baze hidrofile lavabile, urmate de bazele grase hidratate de tip O/A. La bazele grase, capabile să formeze emulsii A/O se observă o cedare slabă. Aceste rezultate sînt redate de graficele din fig. 4, care arată că alcoolul polivinilic constituie excipientul cel mai indicat cedării tuturor antibioticelor antimicrobiene ca și a nistatinului.

Pectina, folosită ca excipient în a doua formulă a bazelor de unguente hidrofile lavabile, cedează, în mare procent, cloramfenicolul, bacitracina, tetraciclina, neomicina și nistatinul și într-un procent mai mic rovamicina.

Bazele grase hidratate de tip O/A cedează în special cloramfenicolul și bacitracina, iar pentru celelalte antibiotice se obține același procent de cedare.

Așa cum am arătat mai înainte, bazele grase, capabile să formeze emulsii A/O, cedează cantități mici de antibiotice, diferența capacității de cedare dintre acestea și bazele hidrofile fiind evidentă, mai ales în cazul cloramfenicolului, bacitracinei și nistatinului.

Din cercetările noastre s-a desprins faptul că, spre deosebire de cloramfenicol, bacitracină și nistatin, capacitatea de cedare a celorlalte antibiotice studiate din diferitele baze nu prezintă diferențieri remarcabile.

b) **Stabilitatea antibioticelor în bazele de unguent**

Valoarea stabilității antibioticelor în cele 6 formule preparate de noi, în urma determinărilor efectuate la intervale de timp de 3, 7, 14, 30 și 60 de zile, comparate cu rezultatele obținute cu aceleași valori ale substanțelor de referință respective, a fost calculată și exprimată în procente (fig. 1, 2 și 3).

La toate determinările noastre microbiologice a fost calculată deviația standard în vederea stabilirii coeficientului de variabilitate la sută, care a arătat gradul de precizie al metodei folosite (Tabelul II).

Din figura 1 reiese că bazele grase capabile să formeze emulsii A/O reprezintă excipienții cei mai convenabili unei bune stabilități în timp a neomicinei, cloramfenicolului și nistatinului. Activitatea rovamicinei se menține aproape neschimbată cu aceste baze timp de 14 zile, însă după acest interval se observă o scădere care atinge valori de 10—15% după o perioadă de 30 de zile de la preparare.

Unguentele cu tetraciclină din această grupă au o stabilitate convenabilă pînă la 14 zile, iar după aceasta, activitatea produsului scade uşor şi uniform pînă la 60 de zile, în proporţie de 23%. Coeficientul scăderii activităţii anti-

Tabelul II

Nr.	Antibiotic incorporat în bază	Microorganism-test	Coeficient de variabilitate (%)
1	Cloramfenicol	*B. Subtilis* 2 589	4,2–5,1
2	Tetraciclină	*B. Subtilis* 2 589	3,7–4,7
3	Neomicină	*Proteus vulgaris*	2,6–3,4
4	Bacitracină	*Sarcina luthea*	2,3–5,5
5	Rovamicină	*B. Cereus* var. *mycoides*	2,8–3,9
6	Nistatin	*Saccharomyces cerevisiae*	2,6–4,6

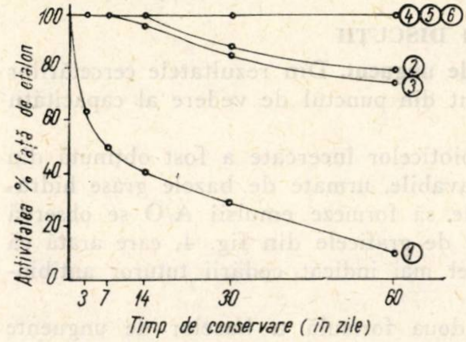


Fig. 1

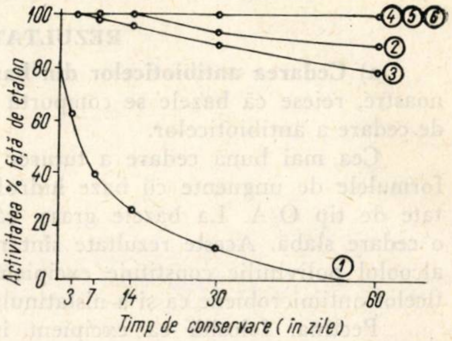


Fig. 2

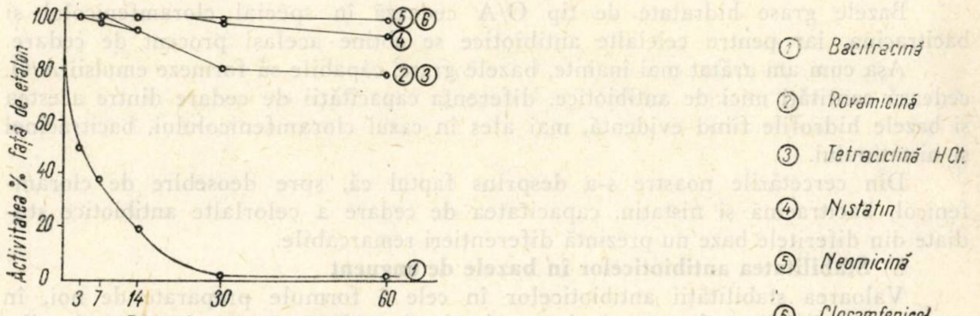


Fig. 3

bioticelor din aceste baze atinge maximum la bacitracină, care arată o scădere accentuată în primele zile după preparare, ajungînd aproximativ la 50% activitate după 7 zile.

Figura 2 reprezintă raportul stabilităţii celor 6 antibiotice din formulele de unguente care conţin baze grase hidratate de tip O/A. Se vede din cercetarea acestor grafice că, atît cloramfenicolul, cît şi neomicina şi micostatinul au aceeaşi bună stabilitate la toate intervalele de timp urmărite. Stabilitatea maximă a activităţii o prezintă rovamicina, în timp ce scăderea activităţii bacitracinei este mai accentuată în această bază decît în cea de tip A/O.

Comportarea antibioticelor în a treia grupă de bază pentru unguente este redată de figura 3.

Din acest grafic se poate observa o comportare asemănătoare a antibioticelor cu aceea din unguentele tip O/A cu o tendință de degradare mai accentuată.

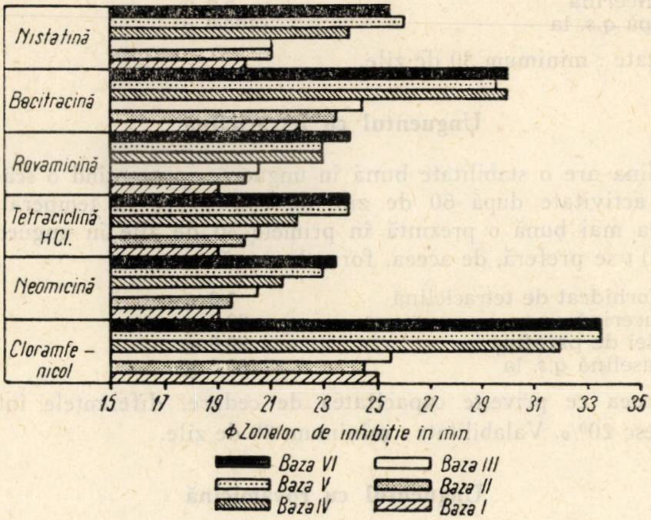


Fig. 4

CONCLUZII

În urma rezultatelor obținute se fac următoarele propuneri pentru unguentele cu antibiotice :

Unguentul cu cloramfenicol

Dată fiind buna stabilitate a unguentelor de orice tip, alegerea bazei de unguent va fi dictată de capacitatea de cedare, preferîndu-se formula :

Cloramfenicol	1 g
Alcool polivinilic	15 g
Glicerină	10 g
Apă *q.s.* la	100 g

care au o foarte bună stabilitate față de ciuperci. Valabilitatea : minimum 60 de zile.

Unguentul cu nistatin

Aceeași propunere ca și la unguentul cu cloramfenicol. Valabilitate : minimum 60 de zile.

Unguentul cu neomicină

Neomicina are o stabilitate bună în unguente, prezentînd o pierdere maximă de 10% din activitate după 30 de zile de conservare la temperatura camerei. Alegerea bazei de unguente va fi dictată de capacitatea de cedare, preferîndu-se

formula cu alcool polivinilic, propusă pentru unguentul cu cloramfenicol.

O comportare analogă are neomicina şi în formula :

Neomicină	1,0 g
Metilceluloză	2,5 g
Ulei de parafină	10,0 g
Glicerină	5,0 g
Apă *q.s.* la	100,0 g

Valabilitate : minimum 30 de zile.

Unguentul cu tetraciclină

Tetraciclina are o stabilitate bună în unguente, prezentînd o scădere maximă de 25% din activitate după 60 de zile de conservare la temperatura camerei. Stabilitatea cea mai bună o prezintă în primele 30 de zile în unguentele anhidre (pierdere 10%) ; se preferă, de aceea, formula următoare :

Clorhidrat de tetraciclină	1,0 g
Eucerină	20,0 g
Ulei de parafină	30,0 g
Vaselină *q.s.* la	100,0 g

deoarece, în ceea ce priveşte capacitatea de cedare, diferenţele între diferitele baze nu depăşesc 20%. Valabilitate : minimum 30 de zile.

Unguentul cu rovamicină

Rovamicina are o stabilitate relativ bună în unguente şi asemănătoare cu cea a tetraciclinei, fapt pentru care se propune utilizarea aceleiaşi baze de unguent. Valabilitate : minimum 30 de zile.

Unguentul cu bacitracină

Bacitracina prezintă o foarte slabă stabilitate în unguente, pierzînd, în treizeci de zile, dependent de tipul bazei în care a fost incorporată, între 70 şi 100% din activitate. De aceea se recomandă prelucrarea în bază anhidră cu eucerină pentru cel mult 7 zile (cînd pierderea nu depăşeşte 50%). Valabilitate : maximum 7 zile.

BIBLIOGRAFIE

ARPAI J., VOLDAN B., BACKOVA G. — *Farmacia (Bratislava)*, 1960, nr. 10, p. 291.
CAMPIGLIO A. — Il Farmaco, 1959, nr. 10, p. 637.
FLORESTONE H. J. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1956, nr. 8, p. 138.
HOEST B. L. — *J. Pharm. belg.*, 1963, nr. 198.
LIEBICH H. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1959, nr. 19, p. 389.
PLAXCO J. M. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1956, nr. 45, vol. 5, p. 141.
RICHTER G. — *Arzneimittel. Forsch.*, 1957, nr. 7, p. 419.
ROSE MARIE SIMONE — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1955, nr. 44, vol. 275, p. 80.
TINKER R. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1957, nr. 4, p. 243.
YOUSEF R. T. — *Sci. Pharm.*, 1964, nr. 3, p. 206.
YOUSEF R. T. — *Sci. Pharm.*, 1964, nr. 21.

Articol intrat în redacţie la 12.X.1965

Indicele de clasificare : 615.779.93 : 615.415.7

FARMACIA
vol. XIV, nr. 5, anul 1966

Studiul comprimatelor cu acţiune prelungită cu Anapetol

PETRA BAN, I. ANDREI, VIORICA FLOREA, CORNELIA BOGDAN

Lucrare efectuată în Laboratorul de tehnică farmaceutică, I.M.F. Bucureşti

În ultimii ani, s-a publicat un număr mare de lucrări privitor la preparatele orale cu acţiune prelungită (1—7).

Prelungirea acţiunii s-a obţinut pe cale chimică şi pe cale tehnologică. Dintre metodele de preparare, s-au impus mai mult, pînă în prezent, cele bazate pe schimbătorii de ioni şi cele bazate pe granule îmbrăcate în diverse învelişuri (8).

Un alt procedeu care se impune din ce în ce mai mult este prepararea comprimatelor cu ajutorul unor excipienţi inerţi insolubili, prezentînd o vastă reţea de canalicule prin care substanţa activă asociată difuzează în contact cu sucurile digestive.

În acest caz viteza de cedare a substanţelor medicamentoase în organism este direct proporţională cu viteza de pătrundere a sucurilor digestive în canalicule. Simoons exprimă acest lucru printr-o formulă (care este o modificare a legii vitezei de dizolvare a substanţelor solide a lui Noyes Whithney).

$$V = K\,(Cm - C)\,\frac{a}{M.\,l},$$

în care :

V = cantitatea de lichid pătrunsă în unitatea de timp în suportul tabletei,

K = constanta în care sînt cuprinse coeficientul de difuziune, capacitatea matriţei de a forma canalicule, capacitatea de pătrundere a lichidului în canalicule şi suprafaţa de contact,

Cm = concentraţia maximă în substanţa activă a solventului pătruns în capilare,

C = concentraţia substanţei active în capilare,

a = cantitatea de substanţă activă încorporată,

M = greutatea totală a matriţei,

l = lungimea canaliculelor sau capilarelor comprimatelor.

Excipienţii folosiţi pentru realizarea acestor comprimate diferă de la un autor la altul.

Simoons foloseşte fosfatul şi sulfatul de calciu ; Sjörgen şi Fryklof, clorura de polivinil şi polimetaacrilatul de metil (9) ; Hässle (10), polietilena granulată după dizolvare în benzen la cald.

În lucrări anterioare, prof. Ionescu Stoian şi colab. au arătat avantajele obţinute prin comprimarea directă a polietilenei A S cu un principiu activ (11, 12).

Prin acest procedeu comprimatele cedează substanţa activă fără să se dezagrege, păstrîndu-şi structura spongioasă iniţială, iar viteza de eliberare depinde, în primul rînd, de raportul polietilenă/substanţă activă.

Comprimatele conţin, în acest scop, mai multe doze unitare, de obicei două sau trei, dintre care numai una acţionează imediat, iar restul sînt puse în libertate pe rînd, în timp, asigurînd o terapie eficace de opt pînă la douăsprezece ore (13, 14).

În afară de avantajul că numărul de doze administrat se reduce şi se elimină, oscilaţiile mari ale nivelurilor sanguine (oscilaţii observate la administrarea fracţionată), formele cu cedare întîrziată oferă posibilitatea reducerii cantităţii zilnice, eliminîndu-se, astfel, parţial, eventualele efecte secundare ale medicamentului.

Medicamentele administrate în această formă farmaceutică cu acţiune prelungită pot aparţine unor categorii foarte largi de medicamente : antibiotice, hipnotice, hipotensive, anorexigene etc.

În lucrarea prezentă se comunică rezultatele obţinute *in vitro* prin realizarea comprimatelor cu acţiune prelungită, cu anapetol.

Anapetolul este 2-fenil-3-metil-tetrahidro-1,4-oxazină, substanţă apropiată, din punct de vedere chimic, de amfetamina, dar superioară acesteia. Această superioritate se datoreşte faptului că nu modifică glicemia şi metabolismul bazal. Administrată oral, la animale, duce, numai în doze crescute, la modificări ale presiunii sanguine, care depăşesc cu mult doza terapeutică la om (15).

Anapetolul prezintă acţiune stimulantă psihomotorie, folosită în cazuri de depresiune şi la psihonevrotici, precum şi efecte anorexigene marcate.

Este de 1 000—1 500 ori mai puţin hipotensiv decît adrenalina, iar caracterul său simpaticomimetic este de 7 ori mai mic decît al amfetaminei.

Acest lucru permite folosirea lui la diabetici şi hipertensivi.

Scade senzaţia de foame şi reduce oboseala, stimulînd activitatea fizică şi psihică (16).

Se administrează în doze de 50 mg pe zi, fracţionat.

Anapetolul se pretează la condiţionarea sub formă de tablete cu acţiune prelungită, datorită următoarelor proprietăţi farmacologice :

— între doza terapeutică şi cea toxică ($D.L._{50}$ — 475 mg/kg) există o diferenţă mare ;

— prezintă o bună resorbţie pe toată lungimea tractului gastrointestinal ;

— nu prezintă fenomene de acumulare.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

În lucrarea de faţă am urmărit realizarea comprimatelor cu acţiune prelungită cu anapetol, prin comprimare directă cu polietilenă A S.

Au fost realizate 15 formule prin varierea componentelor, iar rezultatele au fost date pe cele care ni s-au părut mai interesante din punctul de vedere al scopului urmărit, în număr de 6.

S-a urmărit cedarea substanței active timp de 8—11 ore prin dezagregare într-un aparat Erweka la 37°, sub mișcare continuă.

Întrucît un produs cu acțiune prelungită ideal este considerat cel care asigură, pe o perioadă destul de îndelungată, o absorbție uniformă, independentă de condițiile de pH din tractul gastrointestinal (17), am efectuat determinările substanței active rămasă pe comprimat din oră în oră, în apă distilată, comparativ cu suc gastric/intestinal artificial.

Rezultatele sînt date în tabelul I.

Tabelul I

Cedare comparativă în suc gastric/intestinal artificial și în apă distilată (formula 4)

Ore	Cedare	În suc gastric/intestinal artificial %			Cedare în apă distilată (%)			Diferența	
	pH	Totală	Fracționată	Rămas	Totală	Fracționată	Rămas	mg	%
1	0,8	44,00	44,00	56,00	40,00	40,00	60,00	−2,200	−4,00
2	3,0	58,10	14,10	41,90	53,64	13,64	46,36	−2,442	−4,44
3	7,4	63,00	4,90	37,00	63,59	9,95	36,41	+0,325	+0,59
4	8,0	69,23	6,23	30,77	73,50	9,91	26,50	+2,349	+4,27
5	8,1	75,00	5,77	25,00	77,23	3,73	22,77	+1,227	+2,23
6	8,2	77,41	2,41	22,59	80,88	3,65	19,12	+1,908	+3,47
7	8,2	81,16	3,75	18,84	82,98	2,10	17,02	+1,001	+1,82
8	8,2	84,36	3,20	15,64	85,03	2,05	14,97	+0,391	+0,67

Din analiza datelor din tabelul I, reiese că, în general, în timpul celor 8 ore nu sînt diferențe apreciabile.

La un pH acid rezultatele sînt crescute în sucul artificial, după cum și este natural, datorită structurii chimice a substanței active, dar începînd cu mediul neutru și mai ales în mediu alcalin, cedarea se încetinește, astfel că în final ea este sensibil egală.

Cantitatea de substanță activă rămasă pe comprimat s-a determinat prin dozări în mediu neapos, cu o soluție de acid percloric 0,1 N.

Rezultatele sînt date în tabelele II și III și în graficul din fig. 1.

În tabelul II sînt date 6 formule de comprimate cu acțiune prelungită cu anapetol, presiunea, volumul, diametrul și forma ponsonului folosit la realizarea lor, rezistența medie, friabilitatea obținută pe comprimat și cedarea substanței active timp de 8 ore.

Din tabel reiese că se pot realiza comprimate cu acțiune prelungită cu anapetol prin comprimarea directă a anapetolului cu polietilena A S.

Dat fiind că anapetolul este o substanță ușor solubilă, difuzează în bune condiții prin canaliculele polietilenei, ajutată fiind și de forma concavă a comprimatelor.

Nr. crt.	Formula		Ponson	Presiunea	Volum	Rezistenţa medie în (kg)
1	Anapetol Polietilen Conţinut : anapetol	0,05 0,20 0,0548 g	9 mm concav	8	13	3,5
2	Anapetol Polietilen Sulfat de sodiu Conţinut : anapetol	0,05 0,20 0,01 0,055 g	„	8	13	5
3	Anapetol Polietilen Sulfat de sodiu Conţinut : anapetol	0,05 0,20 0,02 0,055 g	„	8,5	10,5	5,5
4	Anapetol Polietilen Conţinut : anapetol	0,05 0,25 0,055 g	„	11,05	16,1	5,1
5	Anapetol Polietilen Conţinut : anapetol	0,05 0,25 0,055 g	„	11,1	16,1	8
6	Anapetol Polietilen Conţinut : anapetol	0,075 0,25 0,0740 g	„	12	17	3,55

Din această cauză, nu numai că nu este necesar să se adauge sulfat de sodiu în scopul uşurării difuzării, ci chiar este contraindicat, întrucît comprimatele cedează în 6 ore 96,42% din substanţa activă în urma acestei asocieri.

De aici necesitatea ca anapetolul să se comprime direct cu polietilena A S.

Variaţia valorii raportului polietilenă A S/anapetol duce la comprimate care cedează gradat substanţa activă.

Din tabelul II mai reiese că cele mai bune rezultate s-au obţinut pentru formula 4, care conţine 22% substanţă activă faţă de polietilen, care cedează gradat, timp de 8 ore, 85,03%.

Creşterea cantităţii de substanţă activă duce la scurtarea cedării în timp. De exemplu, formula 1, care conţine 27% anapetol cedează 86,49%, iar formula 6, care conţine 30%, cedează 89,09%. Aceste raporturi se menţin tot timpul cedării, după 2, 4, 6, 8 ore.

Deoarece formulele 4 şi 5 au dat cele mai bune rezultate din punct de vedere al prelungirii acţiunii, am considerat necesară urmărirea cedării substanţelor active din oră în oră, timp de 11 ore.

Rezultatele sînt date în tabelul III.

Tabelul II

Friabilitatea pe 1 comprimat	Cedarea							
	2 ore		4 ore		6 ore		8 ore	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
0,000 4	30,081	54,69	41,375	75,25	45,443	82,62	47,389	86,49
0,000 12	30,874	55,80	42,352	77,00	46,353	84,94	49,605	90,19
0,000 2	33,117	60,21	48,963	89,02	53,033	96,42	53,368	97,03
0,000 2	29,502	53,64	40,425	73,50	44,485	80,88	46,767	85,03
0,000 1	28,129	51,14	34,505	62,73	39,059	71,01	43,538	79,16
0,000 4	45,535	61,53	58,059	78,45	63,614	85,92	66,029	89,09

Din tabelul III reiese că la ambele formule substanța activă este cedată treptat, iar după 11 ore mai rămîne 9,75% din anapetol pentru formula 4, și 11,93% pentru formula 5.

Diferențele obținute pentru aceste două formule se datoresc rezistenței medii diferite, care este 5,1 pentru formula 1 și 8 pentru formula 2.

În graficul din fig. 1 am redat curbele de cedare a substanței active, *in vitro*, timp de 11 ore pentru formulele 1, 4, 5 și 6.

După cum reiese din tabelele II, III și graficul din fig. 1, cele mai bune rezultate au fost obținute cu formulele 4 și 5, care diferă numai prin rezistența medie.

Formula cu care am obținut cele mai bune rezultate este formula 4, ale cărei curbe de cedare și substanța activă sînt date în graficul din fig. 1.

Această formulă este preferată, avînd o rezistență medie de numai 5,1, așa încît uzează mai puțin mașina de tabletat.

Umplerea este bună, uniformă, mașina nu gripează, iar comprimatele obținute sînt lucioase, cu marginile întregi, nepătate.

Rezistența mecanică bună, 5,1 kg asigură integritatea comprimatelor la manipulare, transport și conservare.

Timpul în ore	4 Cedare totală		5		4 Cedare	
	mg	%	mg	%	mg	%
1	22,000	40,00	19,704	35,83	22,000	40,00
2	29,502	53,64	28,129	51,14	7,502	13,64
3	34,974	63,59	31,545	57,35	5,472	9,95
4	40,425	73,50	34,505	62,75	5,451	9,91
5	42,477	77,23	37,010	67,29	2,052	3,73
6	44,485	80,88	39,059	71,01	2,008	3,65
7	45,640	82,98	41,336	75,15	1,155	2,10
8	46,767	85,03	43,538	79,16	1,127	2,05
9	47,834	86,97	45,634	82,99	1,067	1,94
10	48,862	88,94	47,267	85,94	1,028	1,87
11	49,638	90,25	48,385	88,07	0,776	1,41

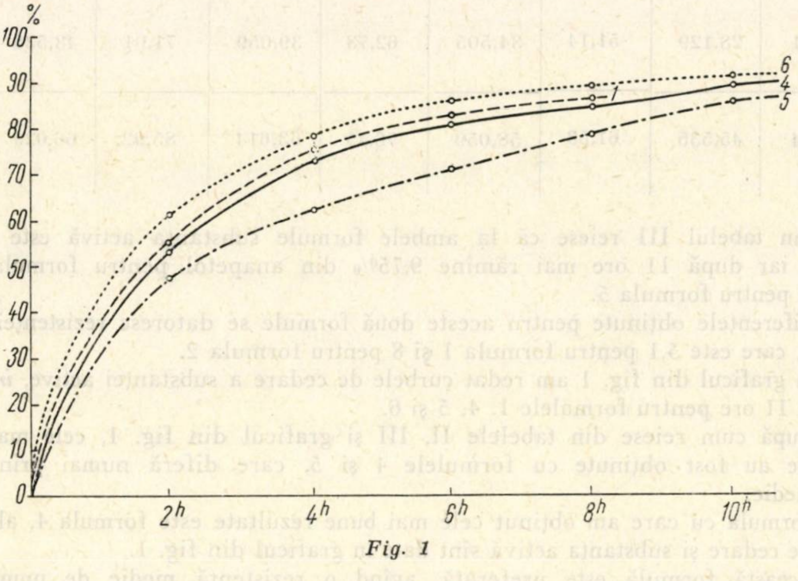


Fig. 1

Coeficientul de friabilitate este minim, 0,0002 g/comprimat.

Aceste comprimate, după primele 2 ore, cedează 53,64% din substanța activă (0,055 mg/comprimat, care reprezintă doza de atac, corespunzătoare la 25 miligrame, iar apoi treptat anapetolul este cedat progresiv, astfel că după 11 ore mai rămîn încă 9,74% din anapetol).

Tabelul III

fracționată 5		4 Rămas		5	
mg	%	mg	%	mg	%
19,704	35,83	33,000	60,00	35,296	64,17
8,429	15,11	25,498	46,36	26,870	48,86
3,415	6,21	20,026	36,41	23,455	42,65
2,960	5,40	14,575	26,50	20,494	37,25
2,504	4,54	12,523	22,77	17,989	32,71
2,049	3,72	10,515	19,12	15,940	28,99
2,277	4,14	9,360	17,02	13,663	24,85
2,205	4,01	8,233	14,97	11,462	20,84
2,106	3,83	7,166	13,03	6,936	17,01
1,622	2,95	6,138	11,16	7,733	14,06
1,175	2,18	5,362	9,75	6,615	11,93

CONCLUZII

— Se indică un procedeu de preparare a comprimatelor cu acțiune prelungită cu anapetol.

— Comprimatele obținute prezintă avantaje din punct de vedere terapeutic, întrucît se administrează o singură dată pe zi și acționează cel puțin 11 ore, astfel că nu intervin concentrații minime și maxime ale medicamentului ca la dozele repetate ;

— din punct de vedere economic prezintă avantaje, deoarece se elimină unii adjuvanți și operațiuni ;

— prin administrarea unui singur comprimat pe zi, se asigură o cedare treptată, timp de 11 ore, după care mai rămîne pe comprimat 9,75⁰/₀ din substanța activă.

BIBLIOGRAFIE

1. TECTINO U. — *Il Farmaco*, 1964, nr. 8, p. 357.
2. RIGAMONTI S. — *Il Farmaco*, 1963, nr. 2, p. 90.
3. LUIS DE CANVALHO — *Rev. Portug., Farm.*, 1963, nr. 1, p. 56.
4. MÜNZEL K. — *Arch. Pharm.*, 1960, nr. 8, p. 766.
5. YACK — *Chem. Druggist.*, 1962, vol. 4 293, p. 584.
6. MÜNZEL K. — *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, 1964, vol. 24, p. 798.
7. MÜNZEL K. — *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, 1964, vol. 25, p. 844.

8. WISTNIERVSKI W. — *Farm. Pol.*, 1962, nr. 23, p. 557.
9. JAMINET FR. — *J. Pharm. belg.*, 1963, nr. 5—6, p. 227.
10. * * * — Brevet de invenţie 1 169 033 Aktiebolaget Hässle.
11. IONESCU-STOIAN P. și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 12, p. 711.
12. IONESCU-STOIAN P. și colab. — *Acta pharm. jugosl.*, 1965, nr. 2, p. 411.
13. SVAINTOSKY J. V. — *Indian J. Pharm.*, 1963, nr. 11, p. 360.
14. VORA M. S. — *J. Pharm. Sci.*, 1964, nr. 5, p. 492.
15. THOMÄ O., WICK H. — *Arch. exp. Paht. Pharmakol.*, 1954, vol. 222, p. 540.
16. NUSSBAUMER P. A., BURI P. — *Schweiz. Apoth.-Ztg.*, 1965, vol. 103, p. 365.
17. SCHWEITZER H. — *Ärzliche Prax.*, nr. 6, p. 261.

Articol intrat în redacţie la 27.XII.1965.

Indicele de clasificare: 615.739 Anapetol: 615.412.5

FARMACIA
vol. XIV, nr. 5, anul 1966

Analiza cinetico-chimică în practica farmaceutică a soluţiilor injectabile *

VASILICA ANTONESCU

Laboratorul de chimie fizică, Facultatea de farmacie, Bucureşti

Una din problemele de importanţă capitală pentru practica farmaceutică este stabilitatea soluţiilor injectabile.

Mă voi referi numai asupra soluţiilor injectabile apoase, formă sub care numeroase medicamente sînt administrate.

Atît în timpul preparării în oficină, cît şi în timpul fabricării, majoritatea acestor substanţe suferă — după cum se ştie — fenomenul de hidroliză, adică de scindare a moleculei medicamentului sub acţiunea apei. Mai mult, hidroliza continuă şi în timpul conservării medicamentului.

Utilizarea diverşilor aşa-numiţi stabilizanţi şi inhibitori ai reacţiilor de hidroliză pe care cercetarea o recomandă are o eficacitate uneori destul de discutabilă. Acest fapt este datorit, în primul rînd, necunoaşterii proceselor elementare, care au loc în afara hidrolizei, pentru care motiv analiza cinetică este imperios necesară, ea permiţînd determinarea neîndoielnică a acestor procese elementare. Astfel se poate cunoaşte care dintre substanţele introduse în soluţia injectabilă pot avea eficienţa cea mai sigură în vederea conservării.

Obiectul acestui capitol foarte important pentru studiul şi practica medicamentului, adică al analizei cinetice chimice, este de a stabili, cu precizie, aceste procese elementare ; vitezele de reacţie cu care decurg, factorii care influenţează aceste viteze ca : temperatura, lumina şi timpul la care cantitatea de substanţă activă se găseşte în limitele proporţiei pentru care cantitatea precisă este eficientă din punct de vedere terapeutic. Mai mult, analiza cinetică elimină tatonările întrebuinţării diferitelor ingrediente, denumite stabilizatori de hidroliză, de culoare ş.a., permiţînd selecţionarea acestor stabilizatori care inhibă procesul de descompunere a medicamentului.

Dintre aceste laturi ale problemei, mă voi limita la cîteva informaţii foarte utile direct practicii, asupra analizei cinetice, a hidrolizei care are loc direct în

* Referat prezentat la Consfătuirea Societăţii de farmacie din octombrie 1965 la Braşov.

soluții injectabile, apoi asupra posibilității foarte importante și extrem de actuale a prevederii valorii terapeutice a soluțiilor injectabile apoase la diferite temperaturi, fără determinări experimentale fizice sau chimice repetate, la fiecare din aceste timpuri, prin ajutorul calculelor rezultate din analiza cinetică.

În ceea ce privește prima parte, relativă la generalități asupra analizei cinetice, voi aminti mai întîi noțiunile de : viteză de reacție și ecuație cinetică, corespunzătoare unei ecuații stoichiometrice.

Viteza unei reacții chimice se măsoară, de obicei, prin variația în unitatea de timp a concentrației substanțelor care participă la reacție.

La determinarea vitezei de reacție se pot folosi oricare din variațiile concentrațiilor, fie ale substanțelor reactante, fie ale produșilor, deoarece în cursul reacției concentrația reactanților se va micșora, iar cea a produșilor rezultați va crește în mod corespunzător.

Astfel :

Dacă se folosește formula $\frac{C_0 - C}{t} = v$, (1) în care se notează concentrația inițială a substanței cu C_0, iar concentrația acesteia la un moment dat cu C și cu t timpul de conservare se obține valoarea vitezei de reacție notată cu v.

Pentru a efectua o analiză cinetică, se utilizează metodele chimice și fizice cantitative cele mai diverse, începînd cu metodele clasice pentru identificarea și aflarea concentrației.

Metodele clasice ale chimiei analitice sînt : titrimetria, gravimetria, gazometria, analiza organică funcțională.

Metodele fizice sînt : măsurarea variațiilor de presiune, volum, densitate, măsurarea variațiilor proprietăților optice prin refractometrie, spectrofotometrie, polarimetrie.

În afară de metodele fizice și chimice mai sînt și diverse metode care constau în măsurarea variațiilor proprietăților electrice (conductometria, pH-metria, polarografia), în măsurarea variației conductibilității termice sau spectrografia de masă.

Pentru majoritatea reacțiilor, viteza de reacție nu rămîne constantă, pe măsura avansării reacției chiar în cazul condițiilor exterioare invariabile această viteză descrește.

Pe măsură ce se consumă substanțele inițiale, experiența arată că se reduce viteza procesului și de aceea valoarea numerică a vitezei va fi mai mică, în funcție de intervalul de timp scurs de la începutul reacției.

Descrierea evoluției unei reacții chimice necesită cunoașterea unei relații între viteza de reacție și compoziția calitativă și cantitativă, la un moment dat, a amestecului de reactanți.

Aceasta se poate realiza printr-un tablou al cifrelor care prezintă, de exemplu, valorile concentrației unui produs format la diferite timpuri ce poate fi reprezentat grafic printr-o curbă care exprimă, în mod intuitiv, mersul fenomenului. Este însă mai util de a traduce aceste valori într-o funcție matematică, în felul acesta putîndu-se conferi mai multă rigoare interpretărilor și se pot face diverse inter- și extrapolări, necesitate de practică.

Aceste funcții matematice, ecuații cinetice ale vitezei de reacție se pretează mai bine decît curbele sau tablourile de operații matematice, cu scopul special

de a scoate în evidență puncte singulare care caracterizează fenomenul (puncte de inflexiune, minime, maxime).

De la început am spus că procesele chimice elementare adică la nivel molecular sînt luate în considerare în studiul analizei cinetice de care ne ocupăm. Atunci, la acest nivel, raportul arătat anterior

$v = \frac{C_0 - C}{t}$ devine $\frac{dx}{dt} = v$, în care dx, și dt sînt, respectiv, variația concentrației și a timpului la cantități infinit mici, de ordin microscopic.

Vitezele la diferite momente sînt proporționale cu concentrația la acel moment; din relația (2), numită ecuația diferențială a vitezei, se poate calcula valoarea vitezei. În relație rapor-

$$v = \frac{dx}{dt} = K\,(C_0 - x) \qquad (2)$$

tul $\frac{dx}{dt}$ reprezintă variația concentrației și a timpului în cantități infinitezimale, C_0 variația inițială, iar x reprezintă cantitatea transformată în unitatea de timp, K este constanta de proporționalitate, a cărei semnificație este egală cu unitatea, adică:

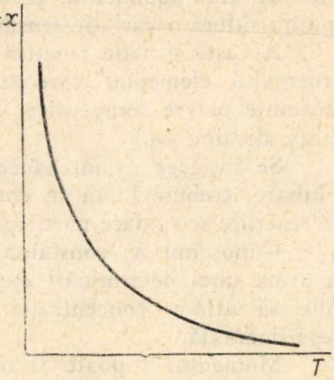


Fig. 1

$$C_0 - x = 1 \quad (3), \text{ de unde: } v = \frac{dx}{dt} = K \qquad (4)$$

Această constantă, numită constanta de viteză, constituie viteza de reacție cînd concentrația este egală cu unitatea.

Un calcul simplu integral conduce la ecuația cinetică integrantă bine cunoscută.

$$K = \frac{l}{t} \ln \frac{C_0}{C_0 - x}, \qquad (5)$$

în care t = timpul; C_0 = concentrația inițială; $C_0 - x$ = concentrația la timpul t.

În această ecuație este vorba de transformarea unei singure molecule necesare pentru procesul microscopic elementar.

Operația matematică anterioară pentru a trece de la ecuația diferențială cu infiniți mici la forma integrantă (3) reprezintă chiar însumarea fenomenului microscopic la nivel macroscopic, adică a cantității cu care lucrăm în practică.

Dacă se înlocuiește concentrația, la diferite timpuri și valorile obținute pentru constanta de viteză, valorile deduse prin calcul sînt aceleași, atunci procesul elementar macroscopic decurge ca și cînd o singură moleculă se transformă. Este ceea ce se numește o ecuație de ordinul I.

Ordinul I este specific reacțiilor de hidroliză, deși moleculele de apă participă la reacție pe lîngă substanța dizolvată.

Ecuațiile cinetice sînt de ordinul I, II, III și zero, care sînt mai rare, numite astfel pentru că în procesul elementar participă respectiv 1, 2 sau 3 molecule de reactanți și viteza scade după niște ecuații cinetice diferite de cea arătată. Reacții de ordinul zero sînt numite cele în care viteza rămîne constantă în tot timpul transformării.

Sigur că hidroliza oricărei substanțe nu poate avea loc fără participarea moleculelor de apă, prin însăși definiția fenomenului (scindare prin apă). Dar aceste ecuații cinetice depind de variația concentrației reactanților; apa aflîndu-se din abundență, variațiile concentrației acesteia sînt neglijabile, față de variația substanțelor reactante aflate în apă.

Ca un exemplu numeric edificator este cazul, bine cunoscut, al soluţiilor injectabile de novocaină 2%, unde proporţia de novocaină este de 1 moleculă de novocaină la 590 moli gram de apă.

Se vede clar că o variaţie mică a transformării novocainei este puternică faţă de concentraţia iniţială, în raport cu variaţia corespunzătoare apei de circa 600 ori mai abundentă, ceea ce, practic vorbind, lucrurile se petrec ca şi cînd apa nu suferă o variaţie sensibilă a concentraţiei în timpul hidrolizei.

Această ecuaţie cinetică de ordinul I poate fi aplicată pentru recunoaşterea procesului elementar care se întîmplă într-o soluţie apoasă injectabilă a unei substanţe active terapeutice. Este cazul soluţiilor injectabile de anestezice (novocaină, dicaine ş.a.).

Se înţelege că introducerea altor substanţe pentru scopuri de stabilizare, de inhibare, trebuie luată în considerare şi ecuaţia amintită se modifică în funcţie de reacţiile secundare participante, datorită prezenţei altor corpi.

Cunoscînd *K*, constanta de viteză pentru un proces la soluţiile injectabile, în urma unei determinări experimentale, aşa cum am arătat, aceasta ne va permite să aflăm concentraţia la timpul *t*, fără a mai face vreo determinare experimentală.

Momentul *t* poate fi ore, zile şi chiar ani ; numai prin simplu calcul se poate deduce concentraţia substanţei active rămasă la acea vreme, după conservare.

Analiza cinetică permite direct să se afle timpul după care concentraţia de substanţă iniţială a devenit, uneori, o fracţiune oarecare din cea iniţială :

$$\frac{1}{6}; \frac{1}{4}; \frac{1}{8} \text{ etc.}$$

Timpul necesar pentru a se descompune o fracţiune determinată este independent de concentraţia iniţială a soluţiei. Astfel, timpul de înjumătăţire se obţine din ecuaţia integrată, dacă punem condiţia ca x, cantitatea transformată, să devină pe jumătate din cea iniţială :

$$x = \frac{C_0}{2}, \text{ de unde corespunzător pentru } t \text{ este } t\ 1/2.$$

Astfel :

$$k = \frac{1}{t\,{}^1/_2} \ln \frac{C_0}{C_0 - \frac{C_0}{2}},$$

de unde :

$$t\,{}^1/_2 = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0{,}693}{k}.$$

Se vede că timpul de înjumătăţire este independent de concentraţia iniţială. Numai cunoaşterea valorii constantei de viteză aflată permite calcularea acestui timp.

Cunoaşterea cît mai completă a mecanismului hidrolizei printr-o analiză cinetică ar putea permite — pe lîngă cunoaşterea factorilor care intervin în procesul hidrolizei, care măresc sau micşorează viteza de hidroliză, — alegerea judicioasă de stabilizatori care ar face posibilă fabricarea unor soluţii stabile.

Cunoaşterea *a priori*, prin calcul, a cantităţilor de substanţă activă terapeutic, rămase la diferite timpuri de la fabricare, pe baza unor determinări cerute de analiza cinetică, este de importanţă ştiinţifică şi economică, atît pentru practica în oficină, cît şi pentru producţia industrială a soluţiilor injectabile.

Pentru a invedera aceasta, voi reda, pe scurt, aplicaţia în cazul soluţiilor de PAS.

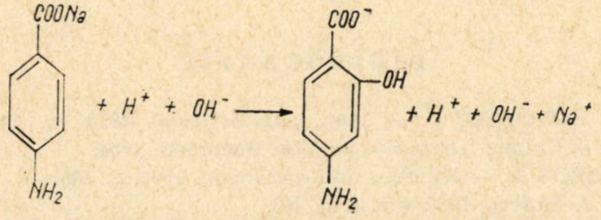
Sub acțiunea căldurii, acidul PAS prezintă o stabilitate relativ mare pînă la 100°, urmărindu-se viteza de decarboxilare între 100 și 140°.

Rezultă că viteza cea mai mare a fenomenului de decarboxilare a acestei substanțe are loc în soluție apoasă și numai sub formă ionică. Spre deosebire de substanța în stare solidă, care prezintă stabilitate pînă la aproape 100°, soluțiile apoase de PAS sodic se colorează intens chiar la temperatura obișnuită, ceea ce dovedește că descompunerea acestor soluții se face cu o viteză mult mai mare decît în stare solidă.

Ținînd seama că soluțiile apoase trebuie sterilizate, se deduce necesitatea cunoașterii vitezei de descompunere a acestora la diferite temperaturi.

Acest lucru trebuie urmărit experimental la o soluție de acid PAS, calculîndu-se și perioada de înjumătățire, pentru aprecierea în timp a fenomenului de descompunere sub acțiunea căldurii. Calculul s-a efectuat ținînd seama că reacția de decarboxilare este de ordinul I.

Dacă ne referim la *sarea de sodiu a acidului PAS*, se observă că această sare suferă de la început o hidroliză în soluție apoasă conform reacției :



în care PAS format urmează, în această soluție salină, același mecanism al decarboxilării, iar calculele pentru evaluarea constantei de viteză sînt similare.

Pentru o soluție de PAS sodic, în care se formează PAS prin hidroliză, concentrația la temperatura de lucru a acestuia din urmă rămîne constantă, deoarece decarboxilarea acidului PAS produce un dezechilibru în sistem, care însă este mereu readus la echilibru printr-o nouă cantitate de acid PAS rezultat din hidrolizarea sării de sodiu. Timpul de decarboxilare depinde de concentrația inițială a PAS sodic. Cu alte cuvinte, perioada de înjumătățire a PAS sodic depinde de concentrația acestuia în soluție, astfel că determinarea acestuia nu va mai corespunde ecuației $t_{1/2} = \frac{\ln_2}{k}$, proprie reacțiilor de ordinul I, și va fi dată de o relație simplă, proprie ecuațiilor de ordinul zero :

$$t^1/_2 = \frac{C_o}{2\,k}$$

Timpul de înjumătățire fiind dependent numai de reacția de decarboxilare a acidului PAS, constanta de viteză *k* poate fi reprezentată, în primă aproximație, chiar de valoarea constantei de viteză a decarboxilării, dedusă din ecuația cinetică de ordinul I a acidului PAS.

Perioadele de înjumătățire ale soluției PAS sodic sînt diferite de cele ale soluțiilor saturate ale acidului PAS.

Într-un studiu analitic experimental, făcut de alți autori, asupra soluțiilor de PAS sodic 3%, în care intră ca agent stabilizator rongalita, ținute la temperatura obișnuită în flacoane de 500 ml și închise sub vid, s-a găsit — după 6 luni — conținutul în m-amino-fenol de 2,8%.

Aplicînd formula menționată, se prevede, prin calcul, că aceeași cantitate de PAS sodic 3% trebui să se descompună la temperatura obișnuită și pentru același timp (6 luni), în proporție de 2,62%, ceea ce reprezintă o concordanță foarte bună.

Această concordanță între datele anterior obținute asupra descompunerii soluțiilor de PAS sodic în prezența rongalitei și a soluției numai de PAS sodic permite să se tragă concluzia că substanțele chimice (rongalită, metabisulfit, complexonă) care se adaugă pentru conservare nu au rolul de a împiedica descompunerea substanței.

Unii autori, prin metode analitice diverse, executate asupra soluției de PAS sodic în concentrații de 20%, au constatat că după 3 luni, la temperatura camerei, cca. 3% din PAS sodic se transformă.

Aplicînd formula menționată, timpul de înjumătățire pentru concentrația de 20% va fi de 337 de zile față de 320, cît rezultă din datele altor autori.

Cele relatate anterior permit să se conchidă că metoda cinetică este o metodă practică, ce permite calcularea, la un moment dat, a cantității de substanță activă terapeutic, aflată într-o soluție injectabilă.

BIBLIOGRAFIE

BODINAUD A., RONDELET J. — *Ann. pharm. franç*, 1956, nr. 14, p. 691.

CHIREEV V. A. — Chimie fizică, Ed. tehnică, București, 1954.

FROST A., PEARSON R. — Kinetics and mecanism, 1956, p. 189.

JAMES K. C. — *J. Pharm.*, 1958, vol. 8, p. 363.

NENIȚESCU C. D. — Chimie generală, Ed. tehnică, București, 1963.

ȘTEFĂNESCU D., TUCHEL N., ANTONESCU V. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 8, p. 465.

ȘTEFĂNESCU D., ȚUCHEL N. — *Farmacia (Buc.)*, 1960, nr. 3.

ȚUCHEL N. și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1961, nr. 1.

Articol intrat în redacție la 5.I.1966.

Indicele de clasificare: 615.417.2

FARMACIA
vol. XIV. nr. 5, anul 1966

Tehnologia de obținere a unor peptone pepsice și pancreatice

V. ROȘEANU, I. MAHLIS

Lucrare efectuată la Biofarm și Farmacia 102, București

Printre diferitele componente ale mediilor de cultură utilizate în bacteriologie, un loc foarte important îl ocupă peptonele bacteriologice, care constituie principala sursă de azot pentru creșterea microorganismelor. Peptonele sînt substanțe rezultate prin acțiunea unor enzime asupra diferitelor substraturi proteice. În această categorie se includ un mic număr de peptone obținute prin hidroliza acidă a proteinelor.

Prin peptone nu se înțelege o fracțiune proteică determinată, ci un amestec variat de fracțiuni proteice cu greutăți moleculare apropiate de ale polipeptidelor (1).

Peptonele se clasifică, de obicei, după enzima care acționează asupra diferitelor substraturi (2). Deosebim, astfel, peptone pepsice, pancreatice și papainice, la care hidroliza substratului este produsă respectiv de pepsină, pancreatină (tripsină) sau papaină.

Se obțin și peptone prin digestie dublă triptică sau pepsică. Digestia pepsică duce la produși mai puțin degradați (albumoze, polipeptide), în timp ce digestia pancreatică asigură o degradare mai avansată, mergînd chiar pînă la aminoacizi (3).

Se face o delimitare netă între peptonele farmaceutice pentru uz oral sau intravenos și cele bacteriologice, care sînt folosite, atît în medii de cultură, în bacteriologia medicală, pentru izolarea și studierea bacteriilor patogene, în controlul sterilității medicamentelor, apei, alimentelor etc., cît și în scopuri preparative industriale, cum sînt producerea toxinelor microbiene, serurilor, vaccinurilor, antibioticelor sau în diverse industrii fermentative (4).

Datorită numărului mare de substraturi (diverse țesuturi animale sau vegetale), numărul sortimentelor de peptone comerciale este și el foarte mare (5). În practică se folosesc, totuși, un număr mai restrîns de sortimente de mare utilizare. Există firme de renume internațional producătoare de peptone bacteriologice, printre care cităm : Difco („Digestive Ferment Company") Detroit, S.U.A. ; Merk Darmstadt-R.F.G., Witte,Rostock și Frankfurt pe Main, R.F.G. etc.

Diferite farmacopee menționează numai peptone farmaceutice alimentare. Foarte puține farmacopee amintesc de peptonele bacteriologice. Singura care dă o caracterizare mai completă numai pentru două tipuri de peptone bacteriologice este farmacopeea S.U.A. Pe lîngă acestea, în literatura de specialitate se dau o serie de precizări asupra calităților pe care trebuie să le întrunească o peptonă bacteriologică. Printre proprietățile fizico-chimice cităm (4—5) : azot total (Nt) : 10—15%; azot aminic (Na) : 1—5%; raport Na/Nt : 0,1—0,5 ; umiditate = 8%; cenușă = 8%; pH-ul soluției 1% = 5—7 ; reacția de identificare a triptofanului liber sau legat să fie pozitivă. De asemenea, nu trebuie să conțină substanțe proteice nepeptonizate și hidrocarbonate fermentescibile, nu trebuie să precipite la căldură în soluții acide sau alcaline, să nu aibă miros fetid etc.

Din punct de vedere bacteriologic, interesează în ce măsură peptona introdusă în mediul de cultură respectiv, într-o anumită doză, asigură o desfășurare rapidă a dezvoltării microorganismelor respective (în special *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyrogenes și Shigella shigae)*.

Se pare că din acest punct de vedere, cele mai favorabile sînt peptonele pancreatice (6), însă și peptonele pepsice. De altfel, în literatura de specialitate se menționează, pentru fiecare mediu de cultură (2, 7) și natura peptonei care intră în compoziția sa.

Obținerea peptonelor bacteriologice în șarje industriale conferă avantajul unei compoziții constante ; de aci ideea obținerii unor peptone bacteriologice cu caracteristici apropiate de ale peptonelor străine de largă utilizare.

Din multitudinea lor, ne-am oprit asupra a 4 tipuri pe care le-am considerat mai uzuale, dintre care două pepsice și două pancreatice, care pot acoperi cea mai mare parte a necesităților laboratoarelor de bacteriologie din țară.

Tabelul I

Nr. crt.	Tipul digestiei	Substrat proteic	Analogie cu alte peptone	Indicată în medii de cultură pentru creșterea următoarelor microorganisme
1	Pepsică	Bulion de carne + stomacuri de porc	Tip Martin	Streptococi, gonococi, meningococi, bacilul tetanic, bacilul dizenteric etc.
2	Pepsică	Fibrină din sînge de vită	Tip Witte	Pneumococi, salmonele, brucele, leptospire, bacilul dizenteric, *Haemophilus pertusis* etc.
3	Pancreatică	Ficat de vită Țesut pancreatic extras cu alcool	Tip Hottinger	Streptococi, stafilococi, leptospire, *Clostridium perfringens*, *Echerichia coli*, *Pasteurella pestis* etc.
4	Pancreatică	Cazeină	Tip Peptocasiton	Bacilul tetanic, bacilul antraxului, *Haemophilus pertusis* etc.

PRINCIPIUL METODEI

Scopul lucrării noastre a fost obținerea, printr-o tehnologie unică și economică, care să se poată reproduce pe scară industrială, a unui produs stabil, cu o compoziție constantă, care să satisfacă exigențele institutelor de seruri și vaccinuri și ale laboratoarelor de bacteriologie.

Digestiile pepsice au fost realizate la pH = 2,5 şi temperatură de 40—45°, iar digestiile pancreatice la pH = 8 şi temperatură de 35—40°. Durata digestiei a fost stabilită în mod individual, variind de la un tip la celălalt, între 24 de ore pentru peptona tip 1 şi 48 de ore pentru peptona tip 2. Durata digestiilor a fost reglată în aşa fel, încît să se obţină un raport convenabil Na/Nt, apropiat de al peptonelor străine corespunzătoare.

Acidularea mediului de digestie se efectua cu acid fosforic, iar alcalinizarea cu hidroxid de calciu. Neutralizările se efectuau cu hidroxid de calciu, respectiv cu acid fosforic, obţinîndu-se, astfel, şi demineralizarea produselor prin formarea fosfatului tricalcic greu solubil. Aceasta constituie o notă personală a lucrării, prin care s-a evitat demineralizarea cu ajutorul schimbătorilor de ioni sau prin dializă, pentru a nu se îndepărta aminoacizii şi unele polipeptide o dată cu substanţele minerale. S-a verificat faptul că precipitatul de fosfat tricalcic nu înglobează substanţe azotate.

Gradul redus al umidităţii tuturor tipurilor de peptone bacteriologice a fost realizat prin uscarea cu ajutorul atomizării. Produsele finite se prezintă sub formă pulverulentă.

TEHNICA METODEI

Adoptîndu-se o tehnologie unică a peptonelor bacteriologice, de la un anumit punct fazele de fabricaţie coincid. Practic, numai digestia şi neutralizarea diferă după natura peptonei.

DIGESTIA

— *Peptona pepsică tip 1.* 1,5 kg carne de cal din care s-a extras acidul adenozintrifosforic sau turte de ficat extras se macerează cu 3 l apă distilată, timp de 16—24 de ore la temperatura de 0—5°, apoi se fierb şi se filtrează.

Se toacă 1 kg stomacuri de porc curăţate şi spălate, se suspendă în 2,5 l extract de carne, se adaugă acid fosforic pînă la pH = 2,5 şi se menţine la temperatura de 40—45°, timp de 24 de ore, sub agitare sporadică, ajustînd pH la 2,5 cu acid fosforic la nevoie.

— *Peptona pepsică tip 2.* Se colectează fibrina din 50 l sînge de vită şi se spală cu apă curentă pînă la decolorare. 1 kg fibrină presată se suspendă în 2,5 l apă distilată, se adaugă 10 g pepsină (putere proteolitică 1 : 2 000) şi acid fosforic pînă la pH = 2,5 şi se menţine la temperatura de 40—45°, timp de 48 de ore, sub agitare sporadică, ajustînd pH la 2,5 cu acid fosforic la nevoie.

— *Peptona pancreatică tip 3.* Se toacă 0,2 kg ficat de vită şi se suspendă împreună cu 0,8 kg pancreas presat rămas de la extracţia alcoolică a insulinei, în 2,5 l apă distilată ; se adaugă hidroxid de calciu (lapte de var) pînă la pH = 8 şi se menţine la temperatura de 35—40°, timp de 36 de ore, sub agitare sporadică, ajustînd pH la 8 cu hidroxid de calciu, la nevoie.

— *Peptona pancreatică tip 4.* Se pulverizează 0,250 kg cazeină tehnică şi se suspendă în 2,5 l apă distilată ; se adaugă 25 g pancreatină (trizim) şi hidroxid de calciu (lapte de var) pînă la pH = 8 şi se menţine la temperatura de 35—40°, timp de 36 de ore, sub agitare sporadică, ajustînd pH la 8, cu hidroxid de calciu, la nevoie.

NEUTRALIZAREA

După trecerea timpului de digestie prescris, peptonele se fierb timp de 15 minute şi se neutralizează la pH = 6,5, cu hidroxid de calciu în cazul peptonelor pepsice, sau la pH = 5,5 cu acid fosforic în cazul peptonelor pancreatice, apoi se filtrează ; filtratul se spală cu puţină apă distilată şi se esorează (filtratele se reunesc).

Tabelul II

Tipul digestiei	Umiditatea maximă (%)	Cenușă sulfatată maximă (%)	Substanțe proteice nepeptonizate	Triptofan	Azot aminic Na%	Azot total Na %	Raport Na/Nt	pH—ul soluției 1 %
Pepsină tip 1	7	5	Lipsă	Prezent legat	2—3	14—15,5	0,13—0,20	6—7
Pepsică tip 2	7	5	Lipsă	Prezent legat	1,4—1,8	14—15,5	0,10—0,20	6—7
Pancreatică tip 3	7	5	Lipsă	Prezent în formă liberă	3—3,6	13—14,5	0,20—0,30	5—6
Pancreatică tip 4	7	5	Lipsă	Prezent în formă liberă	3—3,6	13—14,5	0,20—0,30	5—6
Peptonă bacteriologică U.S.P.Ed. XVI. 1960	7	15		—	—	10	—	—

Concentrarea I

Filtratul se concentrează în vid la maximum 60° pînă la 1/5 din volumul inițial.

Concentratul se filtrează.

Îndepărtarea balastului

Concentratului filtrat i se adaugă un volum egal de alcool etilic, iar precipitatul apărut se îndepărtează prin filtrare.

Concentrarea a II-a

Soluția hidroalcoolică se concentrează în vid la maximum 60° pentru îndepărtarea și recuperarea alcoolului. Concentratul se filtrează, iar filtrul se spală cu puțină apă distilată (soluțiile se reunesc).

ATOMIZAREA

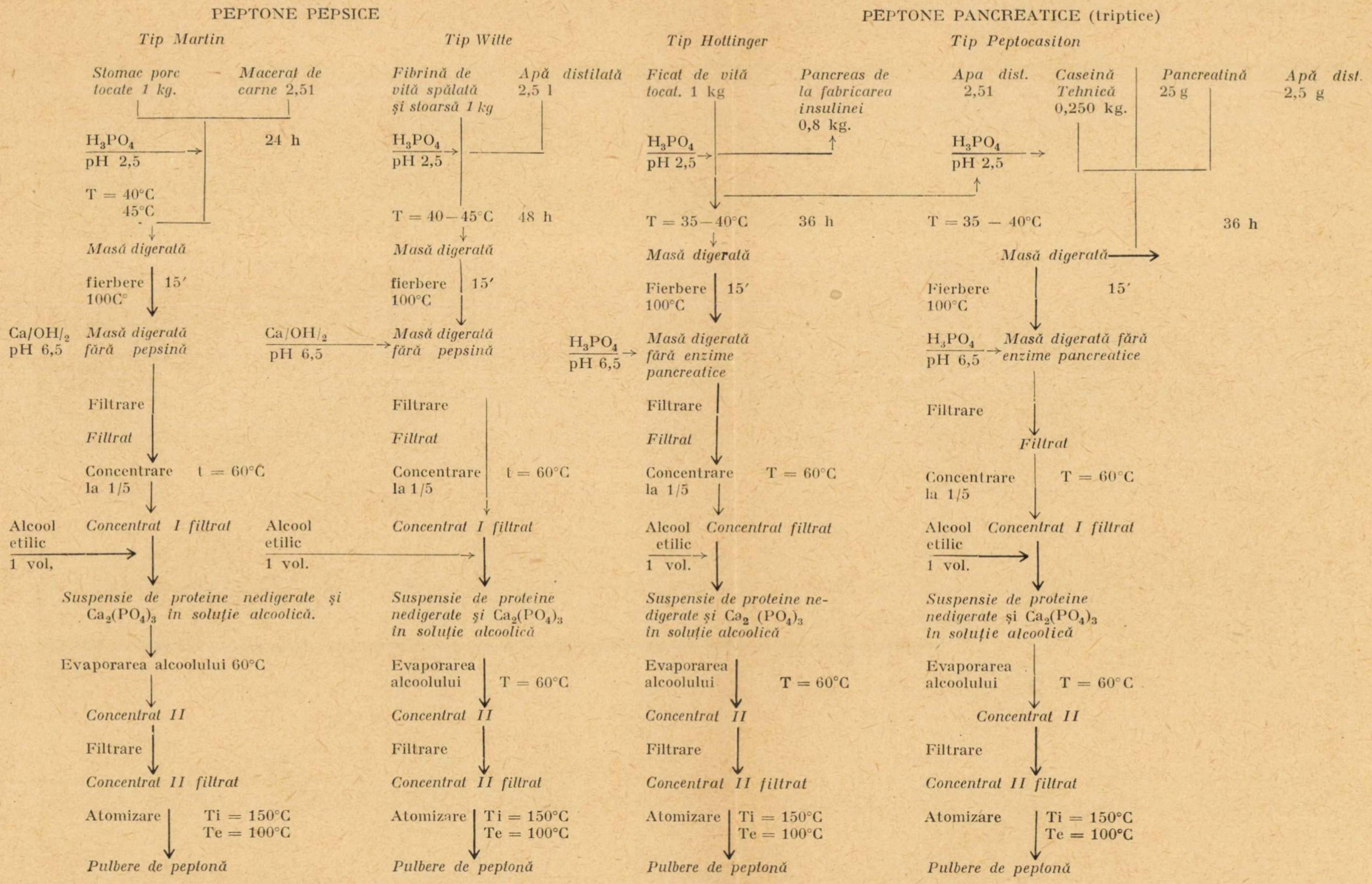
Soluția purificată, concentrată și filtrată, se atomizează, potrivind debitul de alimentare astfel încît materialul să iasă bine uscat și reglînd temperatura astfel ca la intrare să fie 150°, iar la ieșire 100°. Se realizează un randament de circa 50%, raportat la substanța proteică uscată supusă digestiei.

Pulberea de peptonă fiind foarte higroscopică, se ambalează imediat în borcane ermetice parafinate.

Aceste peptone se prezintă sub forma unor pulberi gălbui cu aspect spongios, foarte solubile, dînd reacțiile de identificare prevăzute în literatură.

Buna calitate a peptonelor bacteriologice obținute este confirmată de continutul ridicat de triptofan care culminează la tipul 4 din cazeină (1,8% triptofan), precum și de controlul bacteriologic care s-a efectuat după procedeele uzuale.

Controlul bacteriologic a constat din verificarea valorii nutritive, prin asigurarea dezvoltării unor microorganisme cultivate pe medii de cultură gelozată (*Staphilococcus aureus. Oxford, Escherichia coli, Bacillus subtilis*



PEPTONE PEPSICE
Tip Martin
Stomac porc tocate 1 kg.
Macerat de carne 2,5 l
H3PO4 pH 2,5
24 h
T = 40°C 45°C
Masă digerată
fierbere 100C° 15′
Ca/OH/2 pH 6,5
Masă digerată fără pepsină
Filtrare
Filtrat
Concentrare la 1/5
t = 60°C
Alcool etilic 1 vol,
Concentrat I filtrat
Suspensie de proteine nedigerale şi Ca2(PO4)3 în soluţie alcoolică.
Evaporarea alcoolului 60°C
Concentrat II
Filtrare
Concentrat II filtrat
Atomizare
Ti = 150°C
Te = 100°C
Pulbere de peptonă
Tip Witte
Fibrină de vită spălată şi stoarsă 1 kg
Apă distilată 2,5 l
H3PO4 pH 2,5
T = 40 – 45°C
48 h
Masă digerată
fierbere 100°C 15′
Ca/OH/2 pH 6,5
Masă digerată fără pepsină
Filtrare
Filtrat
Concentrare la 1/5
t = 60°C
Concentrat I filtrat
Alcool etilic 1 vol.
Suspensie de proteine nedigerate şi Ca2(PO4)3 în soluţie alcoolică
Evaporarea alcoolului
T = 60°C
Concentrat II
Filtrare
Concentrat II filtrat
Atomizare
Ti = 150°C
Te = 100°C
Pulbere de peptonă
PEPTONE PANCREATICE (triptice)
Tip Hottinger
Ficat de vită tocat. 1 kg
Pancreas de la fabricarea insulinei 0,8 kg.
H3PO4 pH 2,5
T = 35 – 40°C
36 h
Masă digerată
Fierbere 100°C 15′
H3PO4 pH 6,5
Masă digerată fără enzime pancreatice
Filtrare
Filtrat
Concentrare la 1/5
T = 60°C
Alcool etilic 1 vol.
Concentrat filtrat
Suspensie de proteine nedigerate şi Ca2 (PO4)3 în soluţie alcoolică
Evaporarea alcoolului
T = 60°C
Concentrat II
Filtrare
Concentrat II filtrat
Atomizare
Ti = 150°C
Te = 100°C
Pulbere de peptonă
Tip Peptocasiton
Apa dist. 2,5 l
Caseină Tehnică 0,250 kg.
Pancreatină 25 g
Apă dist. 2,5 g
H3PO4 pH 2,5
T = 35 – 40°C
36 h
Masă digerată
Fierbere 100°C
15′
H3PO4 pH 6,5
Masă digerată fără enzime pancreatice
Filtrare
Filtrat
Concentrare la 1/5
T = 60°C
Alcool etilic 1 vol.
Concentrat I filtrat
Suspensie de proteine nedigerate şi Ca2(PO4)3 în soluţie alcoolică
Evaporarea alcoolului
T = 60°C
Concentrat II
Filtrare
Concentrat II filtrat
Atomizare
Ti = 150°C
Te = 100°C
Pulbere de peptonă

2 589) şi a conţinutului microbian redus faţă de probe de peptone tip Witte pro bacto şi Bacto-Difco. Testele bacteriologice au arătat absenţa producerii hidrocarbonatelor fermentescibile după incubare cu *Escherichia coli* şi producerea hidrogenului sulfurat după incubare cu *Shigella typhi.*

CONCLUZII

1. Au fost obţinute patru tipuri uzuale de peptone bacteriologice, dintre care două pepsice şi două pancreatice.

2. S-a adoptat o tehnologie originală, unică, facilă, economică şi reproductibilă pe scară industrială.

3. Caracteristicile fizico-chimice constante, corespunzătoare datelor din literatură, ca şi conţinutul ridicat în triptofan atestă buna calitate a acestor peptone

4. Cele patru tipuri de peptone bacteriologice pot acoperi necesităţile institutelor de seruri şi vaccinuri şi ale laboratoarelor de bacteriologie, înlocuind produsele coresp ınzătoare din import.

BIBLIOGRAFIE

1. ASTRUC A. — Les medicaments d'origine biologique, Montpellier, 1942, p. 324—330.
2. MESROBEANU L. și colab. — Mediile de cultură în bacteriologia medicală, Ed. medicală, București, 1961, p. 34—46 ; 90—91 ; 145—146 ; 156—159.
3. GREEN I. N., NEURATH G. — In the Proteins Chemistry biological activity and methods (trad. rusă), vol. III, partea a II-a, Ed. pentru literatura străină, Moscova, 1959, p. 123—128.
4. DESBORDES J., MINARD B. — *Prod. Pharm.*, 1962, nr. 17, p. 432—451.
5. BERNARD J., LAMBIN S. — *Ann. Pharm. Franç.*, 1960, nr. 19, p. 557—579 și 678—696.
6. CAZZOLINO A., CARELLA V. — *Bol. Chim. Farm.*, 1963, vol. 102, p. 408—418.
7. NESTORESCU N. și colab. — Bacteriologie medicală, Ed. medicală, București, 1965.

Articol intrat în redacţie la 18.XI.1965.

Indicele de clasificare : 547.964.3 : 576.093.3

RECENZIE

THE PHARMACIST'S ROLE IN OPTIMUM PATIENT CARE

Wayne State University, College of Pharmacy, 102 p.

Lucrarea cuprinde o serie de rapoarte ţinute la seminarul anual ţinut în memoria lui Stephen Wilson care se ţine regulat începînd din anul 1954. Cu această ocazie se dezbat diferite probleme legate de rolul pe care farmacistul îl are în vederea sprijinirii bolnavilor. În anul acesta s-au prezentat rapoarte privind îndatoririle farmacistului în cadrul unităţilor spitaliceşti privind legătura acestora cu medicii şi sprijinirea în general a asistenţei medicale. Sînt prezentate unele aspecte concrete ale practicii profesionale farmaceutice subliniindu-se responsabilitatea farmacistului în această direcţie. Pentru a rezolva cu succes aceste sarcini, farmaciştii trebuie să fie la curent cu cele mai noi cuceriri ale ştiinţelor farmaceutice, să cunoască şi să aplice prevederile farmacopeei şi ale altor normative. O atenţie deosebită trebuie acordată difuzării specialităţilor care apar în număr din ce în ce mai mare. Abuzul pe care unii bolnavi îl fac luînd diferite medicamente fără consultarea medicului poate avea rezultate nefaste. Farmacistul este un factor esenţial pentru lămurirea publicului, care trebuie îndrumat cu discernămînt şi apărat de publicitatea exagerată a unor produse.

Materialul prevede şi unele indicaţii privind conduita pe care farmacistul trebuie să o aibă faţă de bolnavi şi faţă de medici în diferite ocazii. De asemenea sînt prezentate o serie de reguli pe care conducătorii de unităţi farmaceutice trebuie să le urmeze pentru ca personalul în subordine să fie antrenat într-o activitate cît mai eficientă privind educarea publicului. În încheiere se prezintă o scurtă schiţă istorică a colegiului farmaceutic de pe lîngă universitatea Wayne din Detroit, Statele Unite ale Americii. Întemeiat în 1890 a trecut prin diferite faze pentru ca din 1957 să funcţioneze împreună cu Institutul de tehnologie din Detroit pe lîngă Universitatea Wayne.

M. Negulescu

FARMACIA
vol. XIV, nr. 5, anul 1966

Contribuții la studiul dozării tioamidei acidului α-etilizonicotinic

I. GRECU, E. CUREA

Luorare efectuată în Laboratorul de chimie anorganică,
Facultatea de farmacie, Cluj

Tioamida acidului α-etilizonicotinic $C_7H_8N.CSNH_2$, cunoscută și sub denumirea de etionizin, trecator, trescatil, 1 314 TH, amidazin, nizotin etc. este o substanță cu caracter bazic, de culoare galbenă, insolubilă în apă și benzen, solubilă în alcool etilic (1:32), metilic (1:18), etilenglicol (1:60), piridină, acizi diluați, mai puțin solubilă în acetonă, greu solubilă în eter (1:320), în cloroform (1:500). Are p.t. = 162—164°, cu descompunere.

În soluție de alcool metilic în concentrații de 10 mg/l prezintă în U.V. un minimum de absorbție de 257 mμ și un maxim la 290 mμ.

Are o acțiune tuberculostatică, care a fost pusă în evidență la animale de către N. Rist (6), G. Brouet și colab. (2, 3), iar la om de către P. Verain și colab. (4).

În terapeutica noastră se folosește sub denumirea de nizotin (amidazin), sub formă de drajeuri care conțin 0,250 g tioamida acidului α-etilizonicotinic.

În literatura de specialitate, sînt cunoscute puține metode de determinare a tioamidei acidului α-etilizonicotinic.

Astfel, A. Bilder, D. Gerbail, L. Mazeau (1) descriu o metodă spectrofotometrică, pe care o aplică în lichide biologice după o dublă extracție cloroformică a substanței. Adsorbția soluției o face la 315 mμ, folosind ca solvenți de referință acidul clorhidric 0,1 n.

Kraus și Simone (5), bazați pe reacția Hoffman, stabilesc tot un procedeu spectrofotometric de determinare a etionamidei pe care îl aplică și la forme farmaceutice.

P. O. Kane (4) dozează etionamida din ser polarografic.

R. Vasiliev, El. Sișman și I. Burnea (7) au stabilit o metodă volumetrică de determinare a etionamidei ca atare, din drajeuri și supozitoare, bazată pe următoarea reacție totală :

$$C_7H_8N.CSNH_2 + 2AgNO_3 = C_7H_8N.CN + Ag_2S + 2NHO_3$$

Acidul azotic pus în libertate se titrează cu o soluție 0,1 n de hidroxid de sodiu în prezența fenolftaleinei ca indicator.

În actuala farmacopee franceză (9), etionamida se determină volumetric prin titrare în mediu de acid acetic cu o soluție 0,1 n de acid percloric, în prezență α-naftolbenzeinei 0,05% ca indicator.

Studiind comportarea etionamidei față de diferiți reactivi (ioni ai metalelor tranziționale, substanțe organice), am reușit să stabilim o nouă metodă complexometrică de determinare a tioamidei acidului α-etilizonicotinic, care se bazează pe următoarea reacție:

$$C_7H_8N - CSNH_2 + Hg(COOC - CH_3)_2 + 2NH_4OH = C_7H_8N.CN +$$
$$+ HgS + 2CH_3COONH_4 + 2\ H_2O$$

MODUL DE LUCRU

Într-un balon cotat de 100 ml se cîntărește exact 0,05—0,20 g tioamida acidului α-etilizonicotinic, se dizolvă în aproximativ 10—20 ml alcool metilic, se tratează cu 20 ml hidroxid de amoniu concentrat și cu cca. 50—60 ml soluție de acetat de mercur (II) 0,05 m.

Dacă se agită energic, se formează un precipitat negru de sulfură de mercur (II). Se completează cu apă la semn. Se lasă în repaus timp de 10 minute. Se separă precipitatul depus prin filtrarea directă a soluției într-o biuretă uscată cu ajutorul unei pîlnii și a hîrtiei de filtru perfect uscată.

Se îndepărtează primii 15—20 ml filtrat și se măsoară exact 25 ml filtrat într-un pahar conic de 200 ml. Se diluează proba cu 100 ml apă, se adaugă 10 ml acid acetic concentrat și 5 ml soluție tampon de acetat de sodiu 10%, apoi 5 picături soluție 0,1% P.A.N. în alcool metilic.

Se titrează cu complexon III, 0,05 m pînă la trecerea culorii soluției de la roșu la galben-pai.

Se stabilește echivalența între 1 ml soluție acetat de mercur 0,05 m și 1 ml soluție complexon III 0,05 m.

Cantitatea de tioamidă a acidului α-etilizonicotinic (în g) găsită se calculează după formula:

Etionamid (în g) = $A - (a \times 4)\ F$,

în care A = ml exces de soluție acetat de mercur 0,05 m adăugat și exprimat în echivalenți complexoni;

a = ml complexon III, 0,05 m folosiți la dozare;

F = 0,008 312 (log = 3,919 71) echivalentul etionamidei față de complexon III 0,05;

4 = factor de multiplicare.

Cîteva din rezultatele obținute la dozarea etionamidei sînt trecute în tabelul I.

Tabelul I

Nr. determinărilor	Etionamida (nizotin) în lucru (g)	Etionamidă (nizotin) (g)	Găsită (%)	Eroare față de X	Rezultatul calculului statistic
1	0,097 48	0,096 75	99,23	+0,02	X = 99,21 %
2	0,101 90	0,101 02	99,14	−0,07	
3	0,114 40	0,113 60	99,30	+0,09	S_x = ±0,07
4	0,130 90	0,130 01	99,31	+0,10	S = ±0,24
5	0,147 58	0,147 05	99,64	+0,43	
6	0,150 70	0,149 50	99,25	+0,04	α = 0,95
7	0,159 85	0,159 35	99,60	+0,39	A = 99,21 ±
8	0,183 50	0,181 72	99,03	−0,18	±0,151 %
9	0,192 37	0,189 98	98,75	−0,46	
10	0,213 33	0,211 23	99,02	−0,19	
11	0,247 53	0,245 05	99,00	−0,21	
12	0,262 33	0,260 38	99,26	+0,05	

S-a lucrat cu etionamidă-substanță, extrasă din drajeuri și recristalizată de mai multe ori din alcool metilic (p.t. = 162°).

Metoda a fost folosită și la dozarea nizotinului drajeuri (greutatea medie a unui drajeu este de 0,982 8 g și conține 0,25 g tioamida acidului α-etilizonicotinic.

În acest caz se lucrează în felul următor:

Într-un balon cotat de 100 ml se cîntărește exact o cantitate de pulbere de nizotin drajeuri echivalentă cu aproximativ 0,05—0,25 g substanță pură. Se tratează cu 10—20 ml alcool metilic, se încălzește timp de cîteva minute pe baia de apă și se procedează ca la dozarea substanței ca atare. Cîteva din rezultate sînt trecute în tabelul II.

Tabelul II

Nr. determinărilor	Etionamidă (nizotin) pulbere de drajeuri în lucru	Etionamidă (nizotin) teoretic (g)	Etionamidă (nizotin) găsit (g)	Etionamidă (nizotin) găsit raportat la drajeu (g)	Eroare față de X (g)	Calculul statistic
1	0 451 15	0,114 72	0,114 60	0,250	+0,002	X = 0,248
2	0,437 47	0,111 28	0,108 50	0,244	−0,004	S_x = ±0,000 7
3	0,406 24	0,103 35	0,105 05	0,254	+0,006	S = ±0,005
4	0,308 19	0,078 51	0,080 04	0,255	+0,007	α = 0,95
5	0,657 48	0,167 24	0,162 44	0,243	−0,003	
6	0,889 35	0,226 24	0,220 45	0,243	−0,03	A = 0,248 ± 0,001 8 %

Din datele prezentate în tabelele I și II, ca și din tehnica de lucru propusă, rezultă că noua metodă de determinare a tioamidei acidului α-etilizonicotinic stabilită de noi este simplă, rapidă, suficient de exactă și folosește reactivi uzuali accesibili oricărui laborator și poate fi aplicată și pe forme farmaceutice (drajeuri, supozitoare).

BIBLIOGRAFIE

1. BILDER A., GERBAIL D., MAZEAU L., — *Ann. pharm. franç*, 1961, vol. 19, nr. 3, p. 200.
2. BROUET G. și colab. — *Bull. Acad. Nat. Méd. Fr.*, 1958, vol. 142, p. 836.
3. BROUET G. și colab. — *Bull. Un. Inter. c.Tuberc.*, 1958, vol. 28, p. 228.
4. KANE P. D. — *Nature*, 1959, vol. 183, p. 1 674.
5. KRAUS-SIMONE — *Čsl. Farm.*, 1961, vol. 10, nr. 4, p. 195—196.
6. RIST N. — *Bull. Un. intern. c. Tuberc.*, 1958, vol. 28, p. 220.
7. VASILIEV R., ȘIȘMAN ELENA, BURNEA I. — *Rev. Chimie*, 1962, vol. 13, nr. 9, p. 557.
8. VERAIN P., MOIGUETEAU C., TRICHERAEANU R., RIST N. — *Rev. Tuberc. Pneumol.*, 1959, vol. 23, p. 533.
9. * * * — Profarmacopeea: *Ann. Pharm. franç.* 1963, vol. 21, nr. 1, p. 75.
10. ROUX — *Ann. pharm. franç.*, 1963, vol. 21, nr. 3, p. 215.

Articol intrat în redacție la: 20 XII 1965.

Indicele de clasificare: 615. 724.8 (1314 Th)

RÉSUMÉ

I. Grecou, E. Curea — CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DU DOSAGE DE LA THIOAMIDE DE L'ACIDE ALPHA-ÉTHYLISONICOTINIQUE

On décrit une nouvelle méthode complexométrique de détermination de la thioamide de l'acide alpha-éthylisonicotinique, la „Nisotine" („Amidasine"), telle quelle ou dragéifiée. La méthode est fondée sur le traitement — en présence de l'ammoniaque concentré — d'une quantité connue de Nizotine (Amidasine) dissoute dans un peu d'alcool méthylique avec une solution d'acétate de mercure 0,05 M, occasionnant la précipitation du sulfure de mercure (II).

Après enlèvement du précipité de sulfure de sulfure de mercure (II) déposé, dans la solution tamponnée (acide acétiqueacétate de sodium) on détermine

l'excès dacétate de mercure 0,05 M à l'aide d'une solution de complexon III, 0,05M, en présence du PAN en tant qu'indicateur. La méthode proposée est d'application facile, suffisament exacte, utilisant des réactifs usuels, accessibles à tout laboratoire. Cette méthode peut être employée aussi pour des formes pharmaceutiques (dragées, suppositoires).

ZUSAMMENFASSUNG

I. GRECU, E. CUREA — ZUR MENGENMÄSSIGEN BESTIMMUNG VON α-ÄTHYLISONIKOTINSÄURE-THIOAMID

Es wird ein neues komplexometrisches Verfahren zur Bestimmung von α-Äthylisonikotinsäure-Thioamid Nisotin (Amidasin) als solchem oder in Dragées beschrieben. Das Verfahren besteht in der Versetzung einer bekannten Nisotin -(Amidasin)- menge die in etwas Methylalkohol gelöst wird, mit 0,05 M Quecksilberazetat in Gegenwart von konzentriertem Ammoniak, die das Quecksilberazetat zur Ausfällung bringt (II).

Nach Entfernung des abgesetzten Quecksilberazetats (II) in gepufferter Lösung (Essigsäure-Natrium aceticum) wird der Überschuss an Quecksilberazetat 0,05 M mit Hilfe einer Complexonlösung III, 0,05 M, in Gegenwart von PAN als Indikator bestimmt. Das angegebene Verfahren ist leicht durchführbar, hinreichend genau, verwendet gebräuchliche, jedem Labor zugängliche Reagentien und kann auch an pharmazeutischen Formen (Dragées, Stuhlzäpfchen) angewendet werden.

SUMMARY

I. Grecu, E. Curea — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE DOSAGE OF THE THIAMIDE OF ALPHA-ETHYLISONICOTINIC ACID

A new complexometric method for the dosage of the thiamide of alpha-ethylisonicotinis acid (amidazine) is described, allowing for the dosage of the substance proper or from dragées. The method is based on the treatment of a known amount of amidazine solved in methyl-alcohol, with a solution made from mercuriacete (0,05 M) in the presence of concentrated ammonia, when mercurisulfate is precipited (II).

After removal of the mercurisulfate precipitate (II) in the buffered solution (acetic acid — sodium acetate), the excess of mercuriacetate (0,05 M) is estimated by means of a solution of complexone III (0,05 M), using PAN for indicator. The proposed method is easy to perform, sufficiently accurate, employs only usual reagents available to all laboratories and may be also used on various preparations such as pills, suppositories, etc.

РЕЗЮМЕ

И. Греку, Е. Куря — К ВОПРОСУ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТИАМИДА АЛЬФА-ЭТИЛИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Описывается новый метод комплексометрического определеним [тиамида альфа-этилизоникотиновой кислоты — низотина (амидазина) — как такового, или же в форме драже. Метод основывется на обработке определенного количества низотина (амидазина), растворенного в небольшом количестве метилового алкоголя, вместе с 0,05 м раствора ацетата ртути, в присутствии концентрированного аммиака, когда происходит осаждение сернистой ртути (II).

После удаления преципитата сернистой ртути, в буферном растворе (уксусная кислота — уксуснокислый натрий) избыток ацетата ртути в 0,05 М определяется при помощи 0,05 М раствора комплексона III, 0,05 М в присутствии PAN как индикатора. Предлагаемый метод легко выполним, и достаточно точен; при реакции пользуются обычными реактивами, доступными для любой лаборатории; этот метод может быть применен также и для различных фармацевтических форм (драже, суппозитории).

DIN ACTIVITATEA SOCIETĂŢII DE FARMACIE

Filiala Dobrogea

În semestrul II al anului 1965 au fost prezentate, în şedinţele lunare, următoarele referate:

Iosefina Cadariu — *„Rad. liquiriţiae, efecte şi întrebuinţări"...*

Valentina Aleonte — *Substanţe bactericide şi bacteriostatice.*

Simion Chiriac — *„Medicamente cu acţiune retard".*

V. Bostănaru — *„Folosirea ambalajelor de mase plastice pentru conservarea medicamentelor în climatul maritim".*

V. Bostănaru — *„Substanţe antidot folosite în intoxicaţiile cu compuşi organofosforici".*

V. Bostănaru — *„Consideraţii privind prevenirea şi tratamentul intoxicaţiilor cu insecticide organoclorurate".*

Ştefania Popescu — *„Medicamente anticoagulante".*

Prof. Ionescu, P. Stoian — *„Aspecte noi în F.R. VIII".*

Florica Mihăilescu — *„Metode noi de sterilizare ale soluţiilor injectabile".*

Elena Georgescu — *„Despre colire".*

Filiala Iaşi

Şedinţa din 23.IX.1965

Bîlbîie E., Buta T. — *„Stabilitatea antibioticelor în formele farmaceutice".*

Şedinţa din 26.X.1965

S. Caufman — *„Progrese noi în terapeutica cu medicamente anticoagulante".*

El. Surdeanu, S. Freund — *„Nomogramă pentru izotonizarea soluţiilor injectabile cu glucoză şi clorură de sodiu".*

Şedinţa din 4.XI.1965

Prof. C. Popescu — *„Imbunătăţirea calităţii medicamentelor prin utilizarea tensioactivelor".*

Şedinţa din 2.XII.1965

Conf. E. Grigorescu — *„Biosinteza principiilor active din plante".*

M. Cotrău, C. Ghimicescu — *„Asupra a două cazuri de intoxicaţii mortale cu acid cianhidric".*

Filiala Argeş

Şedinţa din 23.IX.1965

Ioana Popescu — „*Chimioterapia cancerului*".

Şedinţa din 29.X.1965

Elena Ionescu — „*Farmacologia principalelor medicamente folosite în unele afecţiuni ale aparatului digestiv la copii*".

Şedinţa din 26.XI.1965

Elena Matei, Alex. Matei — „*Soluţii de electroliţi în reechilibrarea hidro-ionică*".

Şedinţa din 27.XII.1965

Maria Ciulică — „*Contribuţii la analiza preparatelor farmaceutice magistrale*".

Filiala Suceava

Şedinţa din 5.VIII.1965

G. Ionescu — „*Consideraţii privind unele aspecte din munca de verificare a calităţii alcoolului, pe baza prevederilor F.R. VII şi VIII*".

Şedinţa din 27.X.1965

G. Ionescu — „*Ediţia a VIII-a a Farmacopeei române, un pas înainte în drumul medicamentului*" *(partea I)*.

Şedinţa din 13.XII.1965

G. Ionescu — „*Ediţia a VIII-a a Farmacopeei române, un pas înainte în drumul medicamentului*" (partea II).

Filiala Ploieşti

Şedinţa din 24.IX.1965

Ana Palaghiţă — „*Progrese în domeniul antibioticelor*".

Georgeta Marinescu — „*Metode de prelungire a acţiunii insulinei*".

Şedinţa din 26.X.1965

Al. Nan — „*Consideraţii asupra F.R. VIII*".

Doina Calotescu, C. Calotescu — „*Aspecte din F.R. VIII, care asigură calitatea medicamentului*".

Şedinţa din 26.XI.1965

V. Nichiforescu — „*Aspecte practice ale F.R. VIII*".

C. Calotescu — „*Conservarea medicamentelor desprinsă din F.R. VIII*".

Şedinţa din 11.XII.1965

Elena Rednic, Elena Gheorghiu, Elena Macedon — „*Posibilităţi de îmbunătăţire a normării muncii din farmacii*".

Prof. Ionescu Stoian — „*Noua Farmacopee română*".

Subfiliala Arad

Ședința din 29.I.1965

M. Coconoiu — „*Prepararea colirelor cu ajutorul nomogramelor*".

Colectivul Farmaciei nr. 71 — „*Prepararea colirelor cu antibiotice*".

Ședința din 26.II.1965

P. Gălășanu — „*Observații de lucru la prepararea comprimatelor*".

Ședința din 26.III.1965

M. Codrea — „*Despre noi baze de unguente*".

Ședința din 23.IV.1965

Colectivul Farmaciei nr. 209 — „*Despre acțiunile secundare nocive ale unor medicamente*".

Ședința din 25.VI.1965

E. Gitta — „*Contribuții la posibilitatea de determinare a coeficientului de deslocuire, la prepararea supozitoarelor prin presare*".

Consfătuirea cu tema: „*Prepararea produselor galenice în farmacie*", Arad, 14—15.V.1965.

Prof. Gh. Ciogolea — „*Prestigiul școlii și științelor farmaceutice românești peste hotare*".

Prof. Ionescu P. Stoian — „*Prevederile Farmacopeei Române, ed. a VIII-a, privitoare la prepararea produselor galenice*".

Prof. C. Popescu, L. Brăileanu, Cornelia Fica, Victoria Popescu — „*Contribuții la studiul preparării unguentelor de protecție lavabile*".

Prof. I. Ciocănelea — „*Considerații cu privire la calitatea formelor galenice a medicamentelor destinate terapiei infantile*".

Prof. N. Dragomir, A. Schweiger, V. Leuca, M. Rocsin, V. Popovici — „*Aspecte asupra controlului sterilității soluțiilor injectabile preparate în farmacie*".

Prof. C. Popescu, Cl. Brăileanu, Cornelia Fica, Maria Ana Zlatovici — „*Geluri hidrofile utilizate în preparate oftalmice fotoprotectoare*".

I. Voiculescu, V. Mura, O. Busuioc — „*Frecvența preparării produselor galenice în regiunea Banat*".

A. Pîrva., V. Bianu — „*Aspectul istoric al formelor oficinale ale farmaciilor din Banat*".

P. Gălășanu — „*Formele și conținutul activității laboratorului galenic*".

O. Bălănescu — „*Metode de preparare și fenomene secundare nocive ale tuberculostaticelor administrate în perfuzii*".

Maria Constantinescu, I. Rabagia — „*Eficacitatea unguentelor care au la bază agenți tensioactivi*".

M. Coconoiu — „*Considerații asupra preparării soluțiilor apoase oftalmice*".

T. Ionescu — „*Precizări la prepararea unor unguente*".

T. Danciu — „*Filtrarea și aplicații de sisteme de filtrare rapide ale soluțiilor injectabile în farmacia nr. 200, Timișoara*".

Subfiliala Caransebeş

Şedinţa din 18.I.1965

St. Gămănescu, E. Müller — *„Istoricul farmaciilor din oraşul Caransebeş"*.

Rudolf Czelly — *„Unele incompatibilităţi farmaceutice întîlnite în receptura din Caransebeş"*.

Liana Lungu — *„Medicamente cu acţiune antihelmintică"*.

Maria Novac — *„Noi produse farmaceutice româneşti"*.

Şedinţa din 18.III.1965

E. Demeter — *„Întrebuinţări terapeutice ale produselor obţinute din soia"*.

Natalia Raţiu — *„Plante medicinale cu acţiune cardiotonică"*.

Şedinţa din 18.IV.1965

Maria Iliescu — *„Plante medicinale din Raionul Caransebeş cu acţiune calmantă"*.

St. Gămănescu — *„Produse agricole, gospodăreşti şi industriale, sursă de intoxicaţie"*.

Şedinţa din 3.V.1965

R. Czelly — *„Toxicologia fenotiazinei şi derivaţilor ei"*.

Şedinţa din 18.VI.1965

I. Adam, St. Gămănescu — *„Un caz de intoxicaţie acută la sugar cu dilauden"*

Subfiliala Făget

Şedinţa din 18.II.1965

M. Stoica — *„Aspecte toxicologice ale maselor plastice"*.

Şedinţa din 18.III.1965

Georgeta Dobrescu — *„Condiţii de calitate şi control al apei distilate"*.

Şedinţa din 3.V.1965

Florica Stoica — *„Herba Centauri"* (monografie).

Subfiliala Lipova

Şedinţa din 3.II.1965

Magdalena Dian — *„Colire cu antibiotice"*.

Şedinţa din 3.IV.1965

Silvia Chiriac — *„Despre pulveri"*.

Şedinţa din 5.V.1965

Gabriela Ungor — *„Insulina"*.

Subfiliala Oravița

Ședința din 25.I.1965

P. Chirițescu — *„Aspecte ale deontologiei farmaceutice"*.

Ședința din 15.II.1965

A. Knoblauch — *„Prepararea supozitoarelor în farmacie și condițiile pe care trebuie să le îndeplinească"*.

Ședința din 29.V.1965

P. Chirițescu — *„Asistența cu medicamente a circumscripțiilor sanitare rurale din Raionul Oravița"*.
— *Colaborarea farmacistului cu medicul.*

Subfiliala Sînnicolaul Mare

Ședința din 21.IV.1965

I. Schiffman — *„Sulfamidele"*.

Ședința din 11.V.1965

H. Zwig — *„Suspensiile cu sulf"*.

Subfiliala Timișoara

Ședința din 11.II.1965

Ana Marinescu, Melania Manciu — *„Acțiunea farmacodinamică a medicamentelor asupra sistemului nervos central"*.

Ședința din 30.III.1965

Lucia Coracu — *„Anticoagulante"*.

Ana Marinescu, Melania Manciu — *„Acțiunea farmacodinamică a medicamentelor asupra sistemului nervos central"* II.

Ședința din 21.IV.1965

O. Bălănescu — *„Efectele secundare nocive ale medicamentelor, chimioterapice antiinfecțioase"*.

Aurelia Bachner, M. Bachner — *„Otrăvuri de-a lungul veacurilor"*.

CERCETAREA UNOR ULEIURI ETERICE ȘI APE AROMATICE CU AJUTORUL CROMATOGRAFIEI GAZOASE, **E. Küchler, J. Büchi, I. Economu**, Pharm. Acta Helv., 1965, nr. 3, p. 168.

Uleiurile esențiale: ol. *Cinnamommi Cassiae*, ol. *Foeniculi*, ol. *menthae* și ol. *Gaultherine synteticum* au fost examinate după indicațiile făcute în Pharm Helvetica V și prin cromatografia gazoasă.

Rezultatele obținute arată că cromatografia gazoasă nu poate înlocui complet examenul fizico-chimic din farmacopee. Metalele grele și cantități mici de impurități cu punct de fierbere ridicat nu sînt decelate.

Apele aromatice: *Aqua Cinnamommi*, *Aqua Foenicule* și *Aqua Menthae*, au fost examinate în ceea ce privește conținutul lor în uleiuri esențiale și în ceea ce privește influența blocajului.

Manon Stoenescu

SUBSTANȚE EXTRACTIVE HIDROSOLUBILE DIN SERINGILE DIN MATERIALE PLASTICE DIN COMERȚ. NATURA ȘI IMPORTANȚA LOR, **M. A. Inchiosa Jr.**, J. Pharm. Sci., 1965, nr. 9, p. 1 379—1 381.

Seringile din materiale plastice și cu piston de cauciuc au găsit o foarte mare folosire în clinică, în laboratoarele medicale și la cercetări, fiind folosite în multe scopuri, la injectarea medicamentelor, a soluțiilor de substanțe radioactive, la sterilizarea soluțiilor în combinație cu un dispozitiv de ultrafiltrare, la luarea probelor de sînge etc. Se admite, în general, că aceste seringi sînt făcute din materiale în genere inerte din punct de vedere chimic. În realitate s-a constatat, însă, că astfel de seringi din comerț, atunci cînd sînt folosite la transferul soluțiilor apoase, contribuie, în mod substanțial, la impurificarea acestor soluții. Substanțele contaminate au putut fi detectate prin absorbția lor în lumina ultravioletă (200—300 mμ). Sursa impurificării o constituie partea din cauciuc a pistonului seringii și la 2 tipuri de seringi de proveniență diferită — alese la întîmplare din comerț — au putut fi identificate substanțe extractive diferite. Părțile din material plastic ale seringilor nu au cedat substanțe extractive nici în apă, nici în soluția de clorură de sodiu 0,9%. Aceste substanțe extractive pun problema unor adaosuri de substanțe nedorite, cît și aceea a interacțiunii lor chimice cu medicamentele respective.

Se descrie modul de lucru folosit la extracția din pistoanele seringilor de 5—10 ml a substanțelor extractive, folosind apa sau soluția clorurosodică izotonică 9‰, la temperatura camerei, în perioade de timp diferite.

Pentru studiul acțiunii substanțelor extractive asupra medicamentelor a fost aleasă actomiozina, a cărei activitate adenozintrifosfatazică poate fi determinată. Se dau curbele adsorbției în ultraviolet ale soluțiilor extractive obținute de la pistoanele de cauciuc.

Rezultatele obținute arată că la unul din tipurile de seringi, principala substanță extrasă din piston prezintă spectrul de absorbție al 2 — (metiltio) benzotiazolului. Cantitățile extrase într-un minut, 1, 24, și 42 de ore au fost respectiv de 0,07, 0,41, 1,49 și 2,02 mg.

Uneori concentrația în substanță extrasă a soluției obținute a fost atît de mare, încît a trebuit diluată de 15 ori pentru determinarea spectrului în ultraviolet.

Explicația prezenței 2-(metiltio)benzotiazolului în cauciuc nu a fost cercetată. Nu de mult unii benzotiazoli au fost folosiți ca acceleratori la vulcanizarea cauciucului.

Autorul atrage atenția asupra inhibiției ATP-azei actinomizinei cardiace de către pistonul seringilor de tipul al doilea ceea ce pune problema acțiunii acestor seringi în cercetările în care ele sînt folosite. Primul tip de seringi nu inhibă ATP-aza.

În cazul tuburilor de cauciuc pentru transfuzii, Standardul britanic 2 463 anexa B, 1954, p. 12 indică un test de toxicitate bazat pe controlul absenței unei acțiuni de inhibare a creșterii culturilor de *Streptococcus pyogenes*. Farmacopeea Statelor Unite, ediția 16, indică, la pagina 888, un test al dispozitivului folosit la infuzii și transfuzii, bazat pe injectarea extractului salin la șoareci.

Autorul consideră că pentru controlul calității cauciucului pistoanelor seringilor din comerț, stabilirea prezenței substanțelor extractive trebuie efectuată prin combinarea celor două testuri de mai sus cu măsurarea absorbției în ultraviolet.

M. Hunian

COLORAREA DRAJEURILOR CU COLORANȚI CAROTINOIZI — **H. Kläuf, K. Münzel,** Pharm. Acta Helv., 1965, nr. 3, p. 153.

1. Se discută cauzele esențiale pentru care medicamentele trebuie colorate (ușurare la recunoaștere, eliminarea erorilor).

2. Se descrie utilizarea galenică a carotenoidelor de sinteză, grup de coloranți foarte răspîndit în natură, alături de suspensiile uleioase de microcristale. S-au elaborat, pentru colorare, produși apoși de preparate hidrodispersabile („hidrosolubile“), care conțin 15% carotenoide hidrofobe în particule de dimensiuni coloidale, coloizi protectori hidrofobi și stabilizanți.

3. În afară de drajefiere cu coloranți hidrosolubili sintetici ca coloranți azoici, recent s-a ajuns a înveli comprimatele cu ajutorul unor pigmenți, care, datorită marii lor puteri de acoperire, permit întrebuințarea unui strat mai subțire de zahăr colorat. Carotenoidele de sinteză (β-caroten, apocarotenul, esterul etilic al acidului apocarotenoic, canthaxantina) ocupă o poziție mijlocie, datorită caracterului lor coloidal, pentru coloranți hidrosolubili și pigmenți. Posedă o putere de acoperire bună, care permite, de exemplu, drajefieri cu 25—30%, adică un înveliș de zahăr a cărui greutate reprezintă un sfert sau jumătate din greutatea sîmburelui.

4. Culorile ce se pot obține cu carotenoidele sînt de la galben la roșu-închis, trecînd prin portocaliu. Cu siropul de zahăr colorat cu carotenoide se obține acoperirea sîmburelui cu minimum 25% drajefiere.

5. Pentru a aprecia rezistența mecanică a învelișului cu 25—50%, comparativ cu cel efectuat 100% s-a procedat la încercarea friabilității în „Friabilatorul Roche“ și a rezistenței la șoc într-un Dynstat. Nici un drajeu nu a fost stricat în timpul trecerii în „Friabilator“, dar s-a putut observa că rezistența la șoc este în funcție de grosime. Rezistența este proporțională cu numărul straturilor de sirop de zahăr. Valorile forței rotative de percusiune sînt extrem de variabile. Ele ating un maximum pentru o drajefiere 100%. Se poate, deci, conclude că drajefierea sîmburilor comprimați prin stropire de sirop de zahăr conduce la produse care prezintă importante variații de rezistență de la un comprimat la altul. Practic, rezistența mecanică atinsă cu o drajefiere 25% este suficientă stocajului și transportului drajeurilor.

Manon Stoenescu

STUDIU ANALITIC CU AJUTORUL CROMATOGRAFIEI ÎN STRAT SUBȚIRE A PATRU AGENȚI DE CONSERVARE ÎN CÎTEVA PREPARATE GALENICE, **R. Pinzon, A. Mirimanoff, I. Kapetanidis,** Pharm. Acta Helv., 1965, nr. 3, p. 141.

Autorii studiază problema identificării și dozării p.hidroxibenzoaților de metil și etil și a acizilor benzoic și sorbic în fiecare din următoarele preparate galenice: siropul de codeină, siropul cu bază de carboximetil celuloză și poțiunea expectorantă. Din studiu rezultă că:

1. Căutarea calitativă a ambilor esteri și a acidului benzoic cu ajutorul cromatografiei în strat subțire oferă

avantaje tangibile, față de numeroasele metode existente.

2. Tehnica autorilor poate fi aplicată la cercetarea acidului sorbic. Totuși, acesta migrează simultan cu p.hidroxibenzoatul de propil. În acest caz, se impune o separare prealabilă.

3. Dozajul individual a ambilor esteri se poate efectua prin spectrofotometrie după separarea lor cu ajutorul cromatografiei în strat subțire.

4. Pentru acizii benzoic și sorbic, concursul cromatografiei în strat subțire nu apare susceptibil de a aduce un progres metodelor cantitative actual uzuale în laboratoarele de produse alimentare.

Manon Stoenescu

ABSORBȚIA LUMINII ȘI FOTOREACTIVITATEA RIBOFLAVINEI ÎN PREZENȚA MACROMOLECULELOR, **H. B. Kostenbauder, P. P. DeLuca, C. R. Kowarski,** J. Pharm. Sci., 1965, nr. 9, p. 1 243—1 251

Studiul fixării coloranților de către macromolecule în soluție apoasă a arătat că macromoleculele au o influență considerabilă asupra stabilității la lumină a coloranților și că în cazul unor coloranți alimentari aprobați, pierderea culorii în soluție apoasă la temperaturi ridicate este accelerată în cazul prezenței unor agenți activi de suprafață neionici.

Fotosensibilitatea mărită a coloranților în prezența macromoleculelor prezintă o importanță considerabilă pentru preparatele farmaceutice, deoarece substanțele polimere și agenții activi de suprafață sînt, uneori, adăugați la preparatele lichide conținînd coloranți ca substanțe de colorare a preparatelor sau ca agenți activi.

Autorii au studiat aceste aspecte în scopul lămuririi mecanismului prin care unele reacții fotochimice pot fi catalizate de către macromolecule și pentru a stabili dacă există o specificitate pentru o astfel de cataliză. Ca compus fotosensibil a fost aleasă riboflavina. Au fost folosite : ca substanță macromoleculară mai ales polivinilpirolidona (PVP) ; mai mulți agenți activi de suprafață ca polisorbatul 80 (Tween 80), decilsulfatul de sodiu (SDS), metilceluloza, polietilenglicoli, acid nucleic din drojdie, D-sorbitol, schimbători de ioni ca amberlita 200 — forma sodică — etc.

Fotochimia riboflavinei ar fi următoarea atunci cînd riboflavina [6,7-dimetil — 9 — (D-1-ribitil) izoaloxazina] este iluminată de lumina vizibilă, în condiții aerobe, principalii compuși recuperați sînt lumiflavina (6, 7, 9-trimetilizoaloxazina), produsul principal al reacției într-un mediu alcalin și lumicromul (6,7-dimetilaloxazina), produsul principal al reacției în medii neutre sau acide. Atunci cînd reacția are loc în condiții anaerobe, studiile recente au arătat că în prezența unui exces de substrat ușor oxidabil, cum ar fi etilendiamintetracetatul sau alte amine, fotoprodusul este riboflavina redusă (dihidroriboflavina sau bucoflavina). Aceasta este ușor oxidată la riboflavină prin aerare. În absența unui exces de substrat oxidabil, fotoreducerea nucleului izoaloxazinei este efectuată printr-un transfer intramolecular al hidrogenului de la un hidroxil din catena laterală la azotul [1], avînd loc oxidarea catenei laterale ribitilice și descompunerea ireversibilă a riboflavinei la fotoproduși ca lumiflavina și lumicromul.

Cercetările efectuate de autori arată că viteza decolorării aerobe a riboflavinei sub acțiunea luminii vizibile este mărită considerabil în prezența unor macromolecule ca polivinilpirolidona, polisorbatul 80 și decilsulfatul de sodiu. Acțiunea catalitică a macromoleculelor este atribuită parțial unei cuplări reversibile a moleculelor riboflavinei excitate cu macromoleculele, formîndu-se specii de molecule excitate, cu o mai mare perioadă de existență. Se aduc dovezi în sprijinul concepției că, atît absorbția luminii, cît și fotosensibilitatea riboflavinei se explică printr-un mecanism care comportă participarea unei stări de triplet excitat.

M. Hunian

STABILITATEA ACIDULUI FOLIC ÎN PREPARATE FARMACEUTICE, **M. S. Madiwale, S. S. Rao, N. K. Dutta,** Ind. J. Pharm., 1965, vol. 27, nr. 4, p. 113—115

Experimentările asupra stabilității acidului folic au arătat că lumina, temperatura, pH-ul, natura vehiculului, solubilitatea acidului folic în vehicul, ca și varietatea ingredientelor sînt factori principali care influențează stabilitatea sa.

Lucrarea autorilor se referă la studiul stabilității acidului folic în pre-

zența ingredientelor comun găsite în preparate multivitaminate.

În privința preparatelor lichide, acidul folic este stabil la pH = 5,0—8,0. În vehicule tamponate, care conțin sirop, glicerină, propilenglicol, alcool și *Tween* 80, se menține conținutul de acid folic în domeniul de pH = 6,0—6,6. S-a constatat că dintre substanțele organice, ca: tiamina, riboflavina, citratul de colină și acidul ascorbic, ca și dintre substanțele anorganice, sulfatul de mangan și hipofosfitul de calciu erau responsabile de nestabilitatea acidului folic.

Pierderi mai însemnate sînt produse de prezența tiaminei, acidului ascorbic și mai cu seamă de riboflavină. Acidul ascorbic, probabil prin proprietățile sale antioxidante, protejează acidul folic față de acțiunea riboflavinei.

În tablete, grupul de vitamine din complexul B, acidul ascorbic, ca și amestecul acestora, sînt responsabile de pierderi în acid folic.

I. Popa

PREPARAREA ȘI PROPRIETĂȚILE BAZELOR DE UNGUENT CU BENTONĂ, **Norman F. Billups, Robert W. Sager,** Amer. J. Pharm., 1964, vol. 136, nr. 5, p. 183—205

Produșii de bentonă sînt chimic înrudiți cu bentonita; primii formează emulsii de tipul A/O, iar următorii, de tipul O/A. Aceștia au unele avantaje ca: o mai mare rezistență la modificarea viscozității sub influența temperaturii, o mai bună acoperire la temperaturi mai joase, caractere de lubrifiere și adezivitate, o mai mare rezistență la oxidare, stabilitate mecanică și chimică superioară, o mai mare rezistență la spălarea cu apă și capacitatea de a îngloba apa prin absorbție sau emulsionare, fără a-și pierde consistența.

Produșii de bentonă se prezintă sub formă de pulberi fin divizate, cu o slabă culoare bej, au o reactivitate chimică foarte scăzută și pot fi manipulați fără dificultate, iar pe de altă parte sînt nehigroscopici și nu își pierd eficiența lor prin conservare. Ei se prepară prin înlocuirea cationilor anorganici dintr-o rețea minerală cu cationi organici. Catenele organice se fixează pe suprafața anorganică prin reacții de schimb ionic:

$\overset{+}{R}\ Cl^- + Na^+\text{-bentonită}^- = \overset{+}{R}-$ bentonită$^-$ + $Na^+\ Cl^-$ și în care R = = cation organic de amoniu sau de oniu.

Bentona 38, cu care autorii și-au făcut investigațiile, este un dimetilalchil de amoniu hectorit. Particulele de bentonă se aseamănă cu cele de bentonită. Ionii organici fixați măresc structura lamelară a produsului, de care este legată și caracteristica de gelifiere. Bentonele tipice conțin catene cu C_{12} la C_{18}. Produșii sînt neutri din punct de vedere chimic; prezența lor nu afectează pH-ul unui lichid organic. Bentona 38 se folosește în cazul compușilor cu o slabă polaritate sau chiar intermediară. Se presupune că acest compus, comparativ cu bentona 34, are o slabă toxicitate. Emulsiile rezultate au stabilitate mecanică, mai ales în cazul în care apa este faza internă a emulsiei.

Lucrarea autorilor privește obținerea bazelor de unguente cu gel de bentonă și compararea lor cu altele obișnuit folosite, cu privire la stabilitatea fizică și chimică, consistență, proprietatea de cedare a medicamentului și modul de manipulare.

Concluziile la care s-a ajuns, pe baza unor serii de experimentări, îndreptățesc pe autori să afirme că bentona este de un real folos în practica farmaceutică.

I. Popa

STĂRI DE BOALĂ PROVOCATE DE INGERAREA ABUZIVĂ DE MEDICAMENTE, Pharm. J., 1965, nr. 4, p. 357

Sub acest titlu general au fost prezentate, la Sesiunea *British Medical Association*, 1—3.IV.1965, trei rapoarte: „Pericolul „self"-medicației" (E. Scowen), „Pericolul medicamentelor tipizate" (G. M. Wilson) și „Intoxicarea copiilor prin medicamente" (J. C. Craig).

„Self"-medicația (formulată de bolnav), din lipsa unei insuficiente informații, reprezintă un pericol serios pentru sănătatea individului. Medicamentele folosite de bolnavi, fără prescripție, pot fi clasificate în 6 grupe. Purgativele și substanțele înrudite pot duce, eventual, la tulburări electrolitice și la depleția potasiului. Abuzul de preparate contra dispepsiei poate produce alcaloză, iar excesul de sā-

ruri de calciu poate conduce la formarea calculilor renali. Preparatele indicate contra tusei produc frecvent iritație gastrică. Grupul analgezicelor, în primul rînd aspirina, produce la pacienții osmotici reacții grave și hemoragie gastrică; folosirea abuzivă a fenacetinei duce deseori la modificări renale ireversibile. Tabloul tulburărilor datorite chininei poate duce la un sfîrșit letal (folosirea ca febrifug nespecific). Clorodina, un preparat cu 12% cloroform, are un efect nedorit asupra ficatului, dînd și o senzație de căldură în epigastru. Un pericol mare îl reprezintă interacțiunea medicamentelor (de exemplu, antihistaminicele reduc coordonarea cu peste 50% și constituie un pericol pentru conducătorii auto; de asemenea, medicamentele hipotensive și inhibitoare monoaminooxidazei).

Pericolul medicamentelor tipizate. Supradozările conduc la accidente și mai cu seamă în intențiile de sinucidere. În administrarea medicamentului trebuie să se țină seama și de posibilitățile de eliminare; de exemplu, streptomicina, în cazul unei boli renale, produce niveluri sanguine ridicate, tulburînd, astfel, sănătatea. Nivelul ridicat al medicamentului în sînge poate fi asociat unui slab metabolism sau unei boli limfatice. La copii prematuri nu se dă cloramfenicol, deoarece aceștia nu au sisteme enzimatice pe deplin formate. Penicilina poate produce icter și reacție anafilactoidă. Reacțiile medicamentelor asupra sistemului nervos au devenit recent extrem de importante.

Intoxicarea copiilor prin medicamente. S-au semnalat accidente mortale datorită salicilaților, la copii sub 4 ani, precum și datorită barbituricelor. Au devenit ridicate și cifrele care arată intoxicațiile cu tranchilizante (incluzînd și antidepresantele). Accidentele, în majoritatea cazurilor, au avut loc cînd copiilor le era foame; mulți dintre ei bagă orice lucru în gură. Evitarea accidentelor se previne prin ținerea medicamentelor în dulapuri încuiate. Aspirina a produs cele mai multe cazuri letale și din cauza aceasta trebuie dată copiilor cu mult discernămînt.

Extrem de interesante au fost discuțiile care au avut loc pe marginea rapoartelor prezentate și care au îmbogățit conținutul lor prin alte exemple.

I. Popa

DESPRE REZISTENȚA LA PRESIUNE A FILMULUI EMULGATOR LA UNGUENTELE-EMULSII, **F. Gstirner, A. Bless,** Arch. Pharm., 1965, nr. 11, p. 689—697

Se descriu cercetările privind influența rezistenței filmului emulgator asupra stabilității unguentelor-emulsii. În cazul acestora se formează filme multimoleculare, care se realizează inițial prin adsorbție și se consolidează apoi prin formarea miceliilor și a coagulării acestora. Acest film stabil trebuie să anihileze tendința de reunire a particulelor dispersate și să reziste, în același timp, la eventuale acțiuni mecanice, regenerîndu-se după o eventuală perforație. Pentru determinarea rezistenței filmului emulgator, s-a măsurat forța necesară pentru străpungerea acestuia de sus în jos de către inelul de platiniridiu a tensiometrului Lecomte du Noiiy. Se descrie tehnica de lucru folosită. Valorile obținute s-au comparat cu stabilitatea unguentelor-emulsii din DAB 6 suplimentul 3: *Unguentum Alcoholum Lanae aquosum* (A/O) și *Unguentum emulsificans aquosum* (O/A). Controlul stabilității s-a realizat prin presarea unguentului între două lame de sticlă și observarea filmului apos pus în libertate la microscop, imediat după preparare și lunar, timp de un an.

Au fost cercetați emulgatorii A/O de tip Grünau, Span, Arlacel Cremophor, Emulphor și alcooli de lînă, emulgatori O/A de tip Grünau, Nyrs și Cremophor, precum și emulgatori complecși, formați din amestecul emulgatorilor Grünau, alcool cetilstearilic redați în 5 tabele; reiese că unguentele-emulsii studiate au prezentat o stabilitate de cel puțin 1 an numai, în cazul în care filmul emulgator prezenta o rezistență de 8,3—9,5 dyn/cm, măsurătorile efectuîndu-se la 50°. De asemenea, s-a constatat că pe cînd tensiunea superficială scade la concentrații mai mari de emulgator, rezistența filmului în schimb crește. În cazul cercetărilor efectuate, autorii au putut distinge, în multe cazuri, formarea unor filme vizibile macroscopic și chiar structurate, redate în două fotografii. Aceste filme sînt mai dezvoltate în cazul concentrațiilor mari de emulgatori, dar nu pot duce la o clasificare a lor după aceste criterii și nici să dea indicii asupra rezistenței lor sau asupra stabilității unguentelor respective.

I. Cruceanu

CĂRȚI NOI INTRATE LA C.D.M.

L. THURZOVÁ, J. KRESÁNEK, S. MARECEK și K. MIKA. — Maly atlas liecivych rastlin (Mic atlas al plantelor medicinale). Druhé vydanie. Bratislava, Obzor, 1965, 360 p. cu ilustr.
J. Kresánek, S. Marecek și K. Mika.
615.32 (084)

M 19
Cota CDM 17879

Stationary phase in paper and thin — layer chromatography. Proceedings of the 2nd symposium heldat Liblice june 10—12, 1964. Edited by K. Macek and I. M. Hais. Prague, Czechoslovak Academy of Sciences, 1965, 358 p. cu ilustr.
545.844 (063)

S 79
Cota CDM 17897

HORSCH, W. — Kurze Einführung in das „Deutsche Arzneibuch". 7. Ausgabe. Berlin, Deutsche Akademie für ärztliche fortbildung, 1965, 103 p.
615.11

H 81
Cota CDM 17860

BAGDY, DANIEL, GERENDAS, MICHAEL, WINTER, LADISLAUS. Trombin — Fibrinprodukte und ihre therapeutische Anwendung. Jena, Gustav Fischer, 1963, IX + 231 p. cu ilustr.
615.771.5

Cota 615.77
B 17

SOMMAIRE

Revue générale Pag.

Adelina Derevici, R. Ioaniţiu, Sofia Lescinski, A. Popesco — *La propolis (glu des abeilles, cire noire)* 257

Travaux originaux

Rodica Oţeleanu — *Données concernant l'activité cytostatique sur la cellule végétale de quelques nouveaux dérivés de l'acide benzoïque* 263

I. Popa, Angela Voicou, Cornelia Teodoresco — *Contribution au dosage volumétrique et colorimétrique de l'ion fluor* 269

Lucreţia Istrătesco-Guţi — *La dynamique de l'accumulation de l'acide ascorbique dans les organes végétatifs des espèces d'Iris* 273

E. Savopol, Ştefania Balliu. Silvia Boteanu, Sanda Coroi, Eufrosina Setlacec — *Recherches comparatives sur la libération et la stabilité de certains antibiotiques dans différentes bases d'onguents* 277

Petra Ban, I. Andrei, Viorica Florea, Cornelia Bogdan — *L'étude des comprimés d'Anapetol à action prolongée* 283

Technique et rationalisation du travail

Vasilica Antonesco — *L'analyse cinético-chimique dans la pratique pharmaceutique des solutions injectables* 291

V. Roşeanu, I. Mahlis — *La technologie d'obtention de certaines peptones peptiques et pancréatiques* 297

I. Grecou, E. Curea — *Contribution à l'étude du dosage de la thioamide de l'acide alpha-éthylisonicotinique* 303

Comptes-rendus

De l'activité de la Société de Pharmacie

Livres nouveaux reçus par le Centre de Documentation Médicale

INHALT

Allgemeinreferate Seite

Adelina Derevici, R. Ioaniţiu, Sofia Lescinski, A. Popescu — *Propalis (Bienenleim, schwarzes Wachs)* 257

Originalbeiträge. Experimentalforschungen

Rodica Oţeleanu — *Angaben zur cytostatischen Aktivität auf die pflanzliche Zelle neuer Benzoesäurederivate* 263

I. Popa, Angela Voicu, Cornelia Teodorescu — *Zur volumetrischen und kolorimetrischen Bestimmung des Fluorions* 269

Lucreţia Istrătescu-Guţi — *Dynamik der Anhäufung von Askorbinsäure in den Wachstumsorganen der Irisarten* 273

E. Savopol, Ştefania Balliu, Silvia Boteanu, Sanda Coroi, Eufrosina Setlacec — *Vergleichende Untersuchungen von Antibiotika in verschiedenen Salbengrundlagen* 277

Petra Ban, I. Andrei, Viorica Florea, Cornelia Bogdan — *Nähere Untersuchung von Anapetoltabletten mit protrahierter Wirkung* 283

Technik und Arbeitsrationalisierung

Vasilica Antonescu — *Die kinetochemische Analyse von Injektionslösungen in der pharmazeutischen Praxis* 291

V. Roşeanu, I. Mahlis — *Die Technologie der Herstellung von Pepsin und Pankreaspeptonen* 297

I. Grecu, E. Curea — *Zur mengenmäßigen Bestimmung von α-Äthylisonikotinsäure — Thioamid* 303

Referate

Aus der Tätigkeit der Gesellschaft für Pharmazie

Neue Bücher im Medizinischen Dokumentationszentrum

CONTENTS

General reports Page

Adelina Derevici, R. Ioaniţiu, Sofia Lescinski, A. Popescu — *The propalis (bee glue, black wax)* 257

Original contributions. Experimental research

Rodica Oţeleanu — *Data on the cytostatic activity on the vegetal Cell of new derivatives from benzoic acid* 263

I. Popa, Angela Voicu, Cornelia Teodorescu — *Contributions to the volumetric and colorimetric dosage of fluorine ion* 269

Lucreţia Istrătescu-Guţi — *The dynamics of the accumulation of ascorbic acid in vegetative organs of Iris species* 273

E. Savopol, Ştefania Balliu, Silvia Boteanu, Sanda Coroi, Eufrosina Setlacec — *Comparative studies on the stability and the alteration of some antibiotics in various cintments* 277

Petra Ban, I. Andrei, Viorica Florea, Cornelia Bogdan — *The study of long-acting Anapetol tablets* 283

Technique and work rationalization

Vasilica Antonescu — *Chemical kinetic analysis of injectable solutions in the pharmaceutical practice* 291

V. Roşeanu, I. Mahlis — *The technology employed to obtain some peptic and pancreatic peptones* 297

I. Grecu, E. Curea — *Contributions to the study of the dosage of the thiamide of alpha-ethylisonicotinic acid* 303

Reviews

From the activity of the Pharmaceutical Society

New books in the Library of the Medical Documentation Center

СОДЕРЖАНИЕ

Общие рефераты Стр.

Аделина Деревич, Р. Иоанициу, София Лещински, А. Попеску — *Прополис (пчелиный клей, черный воск)* 257

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

Родика Оцеляну — *Данные в связи с цитостатической активностью на растительную клетку некоторых производных бензойной кислоты* 263

И. Попа, Анджела Войку, Корнелия Теодореску — *К вопросу волюметрического и колориметрического определения иона фтора* 269

Лукреция Истратеску-Гуци — *Динамика накопления аскорбиновой кислоты в вегетативных органах растительного вида* Iris 273

Е. Савополь, Штефания Баллиу, Сильвия Ботяну, Санда Корой, Ефросиния Сетлачек — *Сравнительные исследования по вопросу утраты и стабильности некоторых антибиотиков в различных основаниях мазей* 277

Петра Бан, И. Андрей, Виорика Флоря, Корнелия Богдан — *Исследование содержащих анапетол таблеток с пролонгированным действием* 283

Техника и рационализация труда

Василика Антонеску — *Кинетико-химический анализ растворов для впрыскивания в аптечной практике* 291

В. Рошяну, И. Махлис — *Технология получения некоторых пепсических и панкреатических пептонов* 297

И. Греку, Е. Куря — *К вопросу количественного определения тиамида альфаэтилизоникотиновий кислоты* 303

Рефераты

Из жизни Фармацевтического общества

Новые книги, поступившие в библитреку бухарестского Центра медицинской документации

1966 AUG. 31

FARMACIA Nr. 5/1966

SUMAR

Referate generale Pag.

Adelina Derevici, R. Ioaniţiu, Sofia Lescinski, Al. Popescu — *Propolisul (cleiul de albine, ceară neagră)* 257

Lucrări originale. Cercetări experimentale

Rodica Oţeleanu — *Date în legătură cu activitatea citostatică pe celula vegetală a unor noi derivaţi ai acidului benzoic* 263

I. Popa, Angela Voicu, Cornelia Teodorescu — *Contribuţii la dozarea volumetrică şi colorimetrică a ionului fluor* 269

Lucreţia Istrătescu-Guţi — *Dinamica acumulării acidului ascorbic în organele vegetative ale speciilor de Iris* 273

E. Savopol, Ştefania Balliu, Silvia Boteanu, Sanda Coroi, Eufrosina Setlacec — *Cercetări comparative asupra cedării şi stabilităţii unor antibiotice în diferite baze de unguente* 277

Petra Ban, I. Andrei, Viorica Florea, Cornelia Bogdan — *Studiul comprimatelor cu acţiune prelungită cu Anapetol* 283

Tehnică şi raţionalizarea muncii

Vasilica Antonescu — *Analiza cinetico-chimică în practica farmaceutică a soluţiilor injectabile* 291

V Roşeanu, I. Mahlis — *Tehnologia de obţinere a unor peptone pepsice şi pancreatice* 297

I. Grecu, E. Curea — *Contribuţii la studiul dozării tioamidei acidului α-etilizonicotinic* 303

Referate

Recenzie

Din activitatea Societăţii de farmacie

Cărţi noi intrate la C.D.M.

Taxele poştale plătite în numerar conform aprobării D.G.P.Tc., nr. 560/16239/1966.

I. P. „Informaţia" – c. 3340 | 41 500 | Lei 6

E/2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

VI 29

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil : prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct : farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacție : farm. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FÎRȘÎ-ROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. A. LABUD (Deva), prof. AL. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂȘOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN.

6

Iunie 1966

ÎN ATENȚIA AUTORILOR

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la maşină la două rînduri, cu viza şi prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa : Uniunea Societăţilor de Ştiinţe Medicale, pentru Redacţia revistelor, str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, Bucureşti.

2. Se va menţiona data comunicării lucrării în şedinţa Secţiei de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor şi adresa lor exactă, pentru corespondenţă şi retribuţie.

3. După titlul articolului autorii vor indica : numele exact şi prenumele în întregime, titlurile universitare sau de reţea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum şi numele conducătorului instituţiei.

4. Articolele nu vor depăşi :
   a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note ;
   b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici şi inovaţii ;
   c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice ;
   d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experienţă ;
   e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale ;
   f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoţite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile : rusă, franceză, engleză şi germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu :
- ipoteza de lucru şi obiectivele lucrării ;
- metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare ;
- rezultatele obţinute ;
- concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoţit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol şi va fi redactată în modul următor : — pentru cărţi (tratate, manuale) se va trece :
- numele autorului ;
- iniţiala prenumelui ;
- titlul cărţii, în limba originală, fără prescurtări ;
- editura ;
- localitatea ;
- anul publicării.

Exemplu : Balş, M. G. — Antibiotice, Editura medicală, Bucureşti, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece :
   a) numele autorilor ;
   b) iniţialele prenumelui ;
   c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări ;
   d) titlul revistei în prescurtare internaţională ;
   e) anul apariţiei ;
   f) numărul volumului (subliniat) ;
   g) numerele primelor şi ultimelor pagini separate printr-o liniuţă.

Exemplu : Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris, 1964 ; *3 ;* 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacţia va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, Bucureşti

EDITURA MEDICALĂ

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT * 1883 *

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

VOLUMUL XIV Nr. 6 IUNIE 1966

Mecanismul fibrinolitic și terapia trombolitică

FLORICA IONESCU-STOIAN

Lucrare efectuată în Secția de biochimie generală, Institutul „Dr. I. Cantacuzino"

Fenomenul fibrinolizei a fost observat și studiat încă de la începutul acestui secol.

Lipsa capacității de coagulare a sîngelui, ca urmare a morții subite, atrage în mod deosebit atenția. Morawitz (1906) arată că în astfel de cazuri sîngele este lipsit de fibrinogen.

În 1905, Nolf începe o serie de lucrări asupra relațiilor dintre fibrinoliză și mecanismul de coagulare. El este primul care sugerează că formarea fibrinei este un proces care se petrece în mod normal și că procesul este contrabalansat de fibrinoliză. El consideră că mecanismul fibrinolitic este o funcție fiziologică.

Ultima lucrare a lui Nolf asupra acestui subiect apare în 1953. Deși multă vreme s-a acordat puțină importanță mecanismelor ce stau la baza lizei spontane a fibrinei, cercetătorii și-au dat seama că viteza acestui fenomen este uneori de o importanță primordială în restabilirea circulației în vasele sanguine.

Accidentele tromboembolice fiind recunoscute din ce în ce mai mult ca o cauză a morbidității umane, mecanismul fibrinolizei, mecanism de reparație fundamentală, care antrenează resorbția fibrinei, constituie astăzi obiectul de studiu intens al unor numeroase grupuri de cercetare.

SISTEMUL ENZIMATIC AL FIBRINOLIZEI

In vivo, liza fibrinei este controlată de un proces enzimatic, care implică conversiunea unei enzime precursor „plasminogenul" („profibrinolizina") în enzima proteolitică „plasmina", reacție mediată de activatori sau kinaze.

Conversiunea plasminogenului la plasmină este un proces proteolitic care este însoţit de ruperea unor molecule de peptide din molecula plasminogenului (Fletcher, 1959).

Plasmina este o enzimă proteolitică mai degrabă nespecifică, capabilă să degradeze în aceeaşi măsură fibrina, fibrinogenul, cît şi alte proteine plasmatice, ca factori de coagulare (factorul V şi factorul VIII).

Mai mult, plasmina acţionează şi asupra altor substraturi proteice de uz curent în laborator: cazeină, gelatină, β-lactaglobulină, complexe de protamină.

Dată fiind lipsa de specificitate de substrat a plasminei, este logic ca lichidele din organism să conţină cantităţi importante de antiplasmină.

Inhibitorii de plasmină (antiplasmina).

Plasma şi serul au acţiune inhibitoare marcată asupra plasminei. Norman şi Hill (1958) au arătat că există cel puţin două tipuri de antiplasmină în ser: una în fracţiunea α_2-globulină, care reacţionează repede, ca un inhibitor competitiv al plasminei, a doua se găseşte în fracţiunea α_1-globulină, reacţionează mai lent, însă mai energic, formînd un complex inactiv.

ANTIPLASMINA DIN PLACHETE

Plachetele posedă activitate antiplasmină semnificativă (Johnson şi Schneider, 1953), antiplasminele din plasmă şi plachete au un rol cheie *in vivo* în reglarea fiziologică a activităţii fibrinolitice.

Valorile normale medii ale antiplasminei în plasmă sînt de 5 unităţi inhibitoare de cazeină/ml şi depăşesc valorile medii normale ale plasminogenului, care sînt de 3,8 u. cazeină/ml (Fletcher, 1959).

ACTIVATORII DE PLASMINOGEN

Cum fibrinolizina există în mod normal sub forma precursorului său inactiv, plasminogenul, atenţia cercetătorilor s-a îndreptat în mod particular asupra activatorilor plasminogenului.

Deşi aceştia nu sînt încă perfect identificaţi, se cunoaşte larga lor repartiţie în organism: se pare că sînt enzime cu o înaltă specificitate, capabile să detaşeze prin sciziune un număr de peptide de pe molecula plasminogenului, transformînd-o astfel în plasmină activă.

În stare normală, aceşti activatori se găsesc în plasmă sub formă de urme, însă valoarea lor creşte considerabil în momentul în care activitatea fibrinolitică a sîngelui creşte.

Ţesuturile reprezintă sursa cea mai importantă de activatori ai plasmei.

Efectul fibrinolitic al ţesuturilor a fost observat pentru prima dată de Lambert şi Hanes (1911) în experienţe pe culturi de ţesuturi, în care s-au folosit ca mediu coaguli de plasmă.

Astrup și Permin (1947) încep studiul activatorilor de plasminogen punînd la punct și metoda extracției cu sulfocianură de potasiu (Astrup și Stage, 1952) și a evaluării cantitative și diferențiale prin tehnica plăcilor de fibrină.

Todd (1958), prin metoda „autogrefelor de fibrinoliză" — o modificare histologică a tehnicii plăcilor de fibrină a lui Permin (1947) —, arată că activatorul de plasminogen este concentrat în vasele sanguine, în mod particular în vene și venule, arterele fiind mai puțin active.

Metoda autogrefelor de fibrinoliză constă în aplicarea unui fragment de țesut nefixat pe suprafața filmului de fibrină. În timpul incubării, fibrina este lichefiată, iar în jurul țesutului (Todd, 1964) apar arii de fibrină digerată, în funcție de concentrațiile activatorului de plasminogen din țesutul incubat.

Dacă testul este efectuat pe plăci de fibrină încălzite (plasminogenul distrus), nu se remarcă activitate fibrinolitică (dovadă că țesutul conține activator de plasminogen și nu plasmină preformată).

De altfel, rolul peretelui vascular în liza fibrinei a fost sugerat de mulți autori (Müllertz, 1957; Kwan și McFadzen, 1956; Chakrabarti, 1963; Hollemans, 1963).

Warren (1963, 1964) folosește tehnica autogrefelor de fibrină a lui Todd, aplicînd pe filmul de fibrină foițe de celule endoteliale, preparate printr-o tehnică specială.

Celulele endoteliale induc liza filmului de fibrină. Experiența lui Warren confirmă concluzile lui Todd, cu precizarea că endoteliul este una din principalele surse a activatorului de plasminogen și este unicul strat al peretelui vaselor ce conține activator.

Hollemans (1964) — în experiențele de ocluzie venoasă experimentală — pune în evidență o intensificare a activității fibrinolitice, sita majoră fiind venele mici și/sau patul capilar.

Există un mecanism homeostatic care eliberează activatori de plasminogen în plasmă și menține fluiditatea circulației, prin liza continuă a fibrinei formate.

Urokinaza este activatorul de plasminogen identificat în urină și se pare că este identic sau că cel puțin parțial reprezintă activatorul de plasminogen plasmatic (Von Kaulla, 1958; Smyrniotis, 1959). Ea are un rol fiziologic, promovînd liza depozitelor de fibrină (McNicol, 1963) din căile urinare.

Kinazele, stafilokinaza și streptokinaza sînt enzime activatori de plasminogen, de origine bacteriană.

Tillet și Garner (1933) atrag atenția asupra activității fibrinolitice a unor filtrate de culturi de streptococ hemolitic; ei numesc streptokinaza „fibrinolizină", socotind că acționează direct asupra fibrinogenului.

Milstone (1941) arată că fibrinolizina streptococică nu acționează direct asupra fibrinei și că numai prin intermediul unui factor litic existent în fracțiunea euglobulinică din ea se formează *factorul lizină*, care produce liza fibrinei.

Christensen şi McLeod (1945) confirmă şi extind cercetările lui Milstone, în sensul că ei arată că enzima produsă prin acţiunea streptokinazei este identică cu cea formată la activarea cu cloroform. Aceiaşi autori propun şi terminologia pentru sistemul fibrinolitic şi anume:

— Activatorul de origine streptococică este denumit streptokinază (SK).

— Proenzima din plasmă, „plasminogen".

— Inhibitorul aflat în fracţiunea albuminică, „antiplasmină".

Geiger (1952), Müllertz şi Lassen (1953) descoperă că plasminogenul provenit de la unele specii animale nu este activat de către SK decît în prezenţa unui factor existent numai în globulina de origine umană.

De aici trag concluzia că în fracţiunea euglobulinică umană există un factor prin intermediul căruia este activat plasminogenul de către streptokinază.

Acest factor este numit „proactivator" şi lipseşte în plasminogenul bovin.

ACTIVITATEA FIBRINOLITICĂ CA PROCES FIZIOLOGIC NORMAL

Investigările lui Fearnley (1953) duc la concluzia că sîngele adulţilor sănătoşi în stare de repaus posedă activitate de activator semnificativă, activitate susceptibilă să fie considerabil crescută în urma unor stimuli diferiţi.

Concepţia *stress*-ului ca provocare a sistemului fibrinolitic s-a extins şi s-au experimentat diverşi stimuli fiziologici şi farmacologici care intensifică activitatea fibrinolitică:

Electroşocul (Fantl şi Simon, 1948), exerciţiul sever, injecţiile cu acetilcolină (Fletcher, 1959), acidul nicotinic şi derivaţii.

Experienţele lui Fearnley (1953) pun în evidenţă labilitatea factorului fibrinolitic din sîngele normal şi, în acelaşi timp, identitatea lui cu activatorul de plasminogen.

Activatorul de plasminogen în circumstanţele discutate mai sus apare în mod tranzitoriu în circulaţie şi creşte în mod trecător puterea plasmei de a dizolva un coagul.

În acelaşi timp, activarea plasminogenului plasmatic este în mod normal moderată şi creşterea proteolizei plasmatice este minimă.

Aceste observaţii demonstrează că o activitate fibrinolitică crescută, constatată prin liza coagulului, de sînge sau de euglobulină *(in vitro)*, nu are în mod obligatoriu o semnificaţie patologică şi că aceasta poate însoţi eventual fenomene pur fiziologice.

SPECIFICITATEA DE SUBSTRAT A PLASMINEI *IN VIVO*

Plasmina, enzimă proteolitică cu specificitate de substrat largă, acţionează, în afară de fibrină, şi asupra altor proteine serice, provocînd în anumite cazuri patologice aşa-numita stare de „proteoliză excesivă a plasmei".

În condiții fiziologice, însă, datorită unor proprietăți anumite a sistemului plasminogen-plasmină, această enzimă relativ nespecifică produce o singură acțiune strict specifică : aceea a lizei fibrinei (fig. 1).

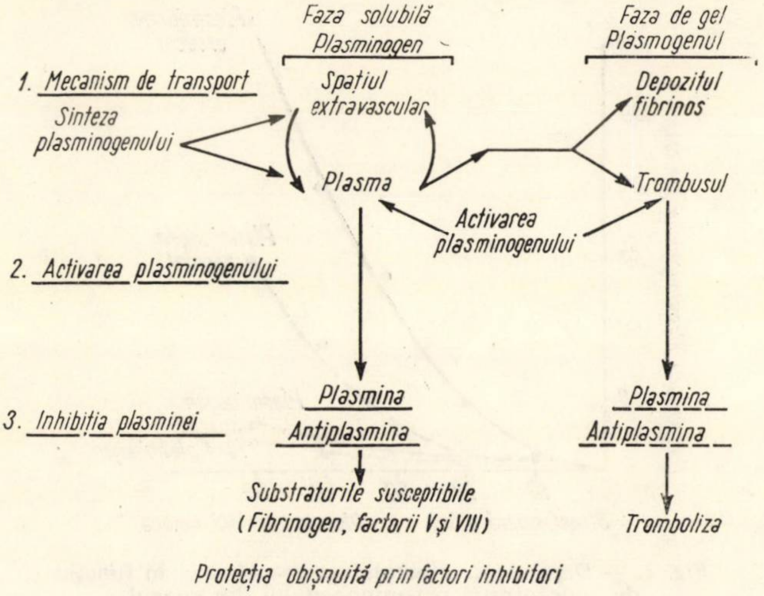


Fig. 1. — Reprezentarea schematică a concepției asupra activării plasminogenului în două faze.

Plasminogenul, după ce este sintetizat, este transportat în spațiile extravasculare și în plasmă, în concentrații aproximativ proporționale cu concentrația de fibrinogen din aceste spații.

Între fibrinogen și fibrină, pe de-o parte, și plasminogen există o afinitate deosebită, afinitate care face ca în momentul formării unui coagul de fibrină, acesta să înglobeze în interiorul lui suficient plasminogen care să poată realiza ulterior digestia coagulului.

Această afinitate a fost pusă în evidență experimental prin imersia unor coaguli săraci în plasminogen în plasmă. Coagulii înglobează imediat în interiorul lor o cantitate de plasminogen din plasma în care au fost introduși.

În consecință (fig. 1), plasminogenul din sistemul plasmă-coagul există în sensul fizic, ca un sistem cu două faze :

a) Faza solubilă, constituită din plasminogenul din plasmă.

b) Faza de gel, plasminogenul din coagul.

Ca o consecință a acestei distribuții, activarea plasminogenului din cele două faze va fi total diferită.

În plasmă, în mod normal, conversiunea plasminogenului la plasmină este lentă, aceasta fiind neutralizată, pe măsură ce se formează, de acțiunea antiplasminelor din plasmă (fig. 1).

Dacă însă are loc o activare rapidă a plasminogenului plasmatic, substraturile susceptibile — dintre care fibrinogenul este principalul — vor fi disturse și se poate instala o diateză hemoragică severă.

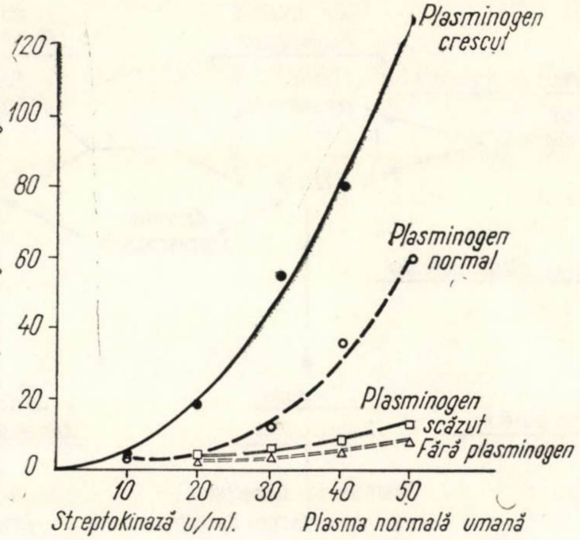


Fig. 2. — Dependența efectului streptokinazei în funcție de concentrația plasminogenului din coagul.

Activarea plasminogenului din coagul (fig. 1) produce cu totul alt rezultat:

Substratul major aici este fibrina; plasminogenul, fiind intim legat cu fibrilele de fibrină, va induce tromboliza sau dizolvarea coagulului.

În același timp, se pare că plasmina din interiorul trombusului este puțin susceptibilă la acțiunea inhibitorilor de plasmină.

Pe această cale, se conferă plasminei specificitate strictă de substrat și, deși plasmina posedă capacitatea potențială de a digera multe substraturi, practic, — în condiții fiziologice — punctul ei de atac este limitat la fibrină.

Această ipoteză a fost confirmată de date experimentale: s-a demonstrat că liza coagulului, la o concentrație de activator constantă, este o funcție a concentrației de plasminogen intrinsec din coagul (fig. 2).

O concluzie logică a acestor date este că tromboliza — cel puțin în condiții fiziologice — trebuie să fie dependentă de activarea plasminogenului intrinsec din coagul.

În cazul coagulilor săraci în plasminogen imersați în plasmă, activată cu streptokinază, tromboliza nu are loc. Aceasta este o dovadă că plasmina din plasmă — în condiții fiziologice — nu are acțiune asupra coagulului; de altfel, apariția plasminei (experiența

in vitro), în timpul și după procesul activării, este tranzitorie și în concentrație joasă.

Dozări de plasmină în plasma pacienților cărora li s-a administrat streptokinază nu au pus în evidență cantități de plasmină superioare celor obținute în experiențele *in vitro.*

Concentrația joasă de plasmină din plasmă și viteza redusă de digestie a coagulului fac ca acțiunea plasminei să fie neglijabilă, pe cînd concentrația plasminogenului din interiorul coagulului este suficientă pentru a da socoteală de rezultatele observate.

În concluzie, se pare că mecanismul principal și primar al trombolizei implică activarea plasminogenului intrinsec din coagul, fapt care are ca rezultat autodigestia trombusului și că mecanismul secundar al trombolizei cu plasmina din plasmă pare puțin important.

Ambrus și Markus (1960), preluînd ipoteza lui Sherry asupra specificității de substrat a plasminei, cred că aceasta este conferită prin intermediul unui complex, plasmină-antiplasmină, care poate funcționa ca un rezervor circulant de plasmină ; plasmina din complex nu prezintă un pericol pentru proteinele circulante, însă devine disponibilă în punctele în care s-au format depozitele de fibrină intravascular.

Această ipoteză nu este susținută de date experimentale suficiente.

ENZIMELE TROMBOLITICE

Cu aproximativ 10 ani în urmă, experiențele lui Johnson și McCarty (1955) au demonstrat fără echivoc că trombusul provocat experimental la animal și la om poate fi dizolvat prin administrarea unor agenți fibrinolitici.

Astfel s-a marcat punctul de plecare al terapiei trombolitice ; s-a ales termenul de „terapie trombolitică" și nu „fibrinolitică", deoarece obiectul acțiunii enzimelor fibrinolitice este îndepărtarea trombusului preformat.

Trombusul format în sîngele circulant este constituit din mase de plachete care aderă și înglobează fibrină și leucocite, fără eritrocite și limfocite.

Coagulul din sîngele stagnant este constituit din fire de fibrină și în această rețea sînt înglobate eritrocite, leucocite și plachete. Dacă aceste fibrile sînt proaspăt formate, un activator poate acționa asupra lor cu succes ; plasminogenul adsorbit pe coagul îl va lichefia complet.

Dacă activatorul nu are acces la el sau dacă coagulul este prea vechi, mecanismul nu are loc. Deseori, în afecțiunile umane sînt prezente ambele tipuri de coagul :

— Trombusul primar, ocluziv, care formează un cap alb.

— Cheagul roșu, care formează așa-numita trenă.

Ar fi de așteptat ca enzimele fibrinolitice să îndepărteze fibrilele de fibrină din trombus, însă nu în mod necesar și capul format în

majoritate din plachete. Cum însă fibrina participă la formarea agregatelor de plachete, enzimele fibrinolitice sînt capabile să restaureze fluxul sanguin, chiar dacă urme de plachete mai aderă în punctul inițial de formare a trombusului.

Față de terapia anticoagulantă, terapia trombolitică, din punctul de vedere al concepției, este atrăgătoare. În cel mai bun caz, anticoagulantele pot preveni extinderea trombozei, pe cînd cu terapia trombolitică se realizează îndepărtarea trombusului, ceea ce are drept consecință restaurarea rapidă a circulației.

În acord cu ipoteza trombolizei *in vivo*, prin activarea plasminogenului intrinsec din coagul, este evident că un tratament trombolitic eficace trebuie să realizeze două deziderate :

a) Menținerea unui nivel suficient de mare de activator în circulație, care să garanteze tromboliza.

b) Paralel cu efectul trombolitic să nu apară hiperplasminemie, care să antreneze o stare de proteoliză excesivă și eventual o diateză hemoragică.

Cercetătorii utilizează în general activatori de plasminogen energici, introduși în circulație prin perfuzie directă.

Streptokinaza este primul activator cunoscut și folosit ca agent terapeutic. Cu toată eficacitatea ei remarcabilă, streptokinaza nu va fi niciodată un preparat ideal, pentru următoarele motive :

a) În general, în organismul uman există anticorpi antistreptokinază în concentrații variate ; o terapie eficace cu streptokinază nu se poate instala decît după neutralizarea anticorpilor existenți. În consecință, înainte de începerea oricărui tratament, este obligatoriu să se facă dozarea anticorpilor și să se calculeze doza de streptokinază neutralizantă și apoi doza terapeutică eficace.

b) Deoarece streptokinaza este un antigen puternic, nivelul anticorpilor anti-SK crește mult în urma perfuziei cu streptokinază ; aceasta face pacientul rezistent la o nouă terapie pentru cîteva luni.

c) Majoritatea preparatelor de streptokinază sînt pirogene. Recent s-au realizat preparate apirogene pe animal, dau însă reacții febrile la om ; acestea pot fi evitate prin administrare de steroizi, înainte și în timpul tratamentului cu streptokinază.

În cazul în care se administrează doze mari de SK în infuzie, pot surveni următoarele fenomene (fig. 2) :

d) Depleție de plasminogen, din cauza conversiunii masive la plasmină.

e) Digestie parțială de fibrinogen, din cauza excesului de plasmină din circulație.

f) Timpul de liză al euglobulinei poate fi prelungit în loc să fie redus din cauza depleției de plasminogen (Alkjaersig, 1965).

Dacă în acest moment revine fenomenul de tromboză, fribrina din trombus va fi aproape sigur rezistentă la liză, din cauza depleției în plasminogen a coagulului.

Din experiențele acumulate, s-a tras concluzia că este de preferat să se dea doze mari de SK (80 000—150 000 u./oră) care produc o depleție rapidă de plasminogen, cu o scădere a nivelului fibrinogenului, însă cu revenire la normal într-un timp relativ scurt (fig. 3).

Altă posibilitate este administrarea de doze mici (10 000—20 000 u./oră) prin infuzie locală la capătul proximal al ocluziei venoase, după administrarea prealabilă a unei doze neutralizante de anticorpi (McNicol, 1963).

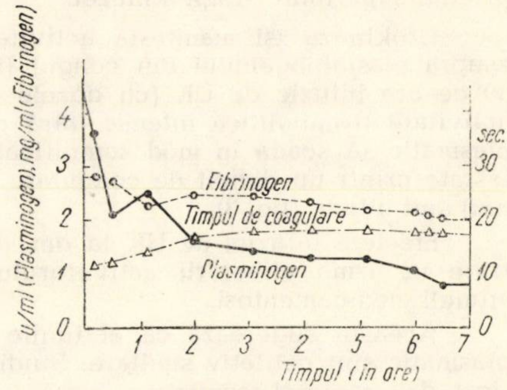


Fig. 3. — Determinări în serie pentru fibrinogen, plasminogen și timpul de coagulare al trombinei, din plasma unui pacient care a primit o doză inițială de 250 000 u. urokinază, urmată de infuzia a 250 000 u. urokinază pe oră, timp de 6 ore.

UROKINAZA

Cercetătorii și-au îndreptat atenția asupra unui alt agent terapeutic, de origine umană — urokinaza — extrasă din urina umană.

Acest activator de plasminogen, sub aspect fiziologic, prezintă un interes special, deoarece mai multe studii indică că ar putea fi identic sau strîns înrudit cu activatorii de plasminogen tisulari, ce circulă în plasmă, în condiții fiziologice.

Recent s-au obținut preparate de urokinază (UK) foarte pure, lipsite de contaminanți tromboplastici.

Modul de administrare al urokinazei, în general, la începutul infuziei este o doză de 250 000 de unități în cursul a 10 minute.

Se continuă cu o doză susținută de 250 000—500 000 u./oră.

S-a demonstrat că activitatea trombolitică a plasmei, după infuzie de UK, este crescută de cîteva sute de ori față de cea normală și se menține în timpul infuziei (Fletcher, 1965). Fibrinogenul plasmatic scade foarte puțin.

Timpul de coagulare al plasmei crește de la 10 la 18 secunde. Plasminogenul plasmatic scade de la 4,2 la 0,9 u. cas./ml.

Urokinaza nu este toxică; cu preparate de urokinază apirogenă nu s-au înregistrat reacții febrile. Fiind un produs de origine umană, este de așteptat să nu fie antigenică.

Studiile clinice cu UK sînt destul de limitate (Hansen, McNicol, 1963; Fletcher, 1962, 1965).

Preparatele de urokinază Ploug sînt în general pirogene și în același timp administrarea lor provoacă o reducere semnificativă a timpului de recalcifiere a plasmei.

Studiile *in vitro* cu aceste preparate pun în evidență prezența unor substanțe contaminante cu proprietăți tromboplasmatice (avînd

un oarecare efect de coagulare). Recent, au fost experimentate clinic preparate de urokinază apirogenă şi debarasată de resturile tromboplastice. Rezultatele obţinute sînt încurajatoare. Autorii (Fletcher şi colab., 1965) socotesc că urokinaza este un agent trombolitic cu proprietăţi superioare streptokinazei.

Urokinaza îşi manifestă activitatea de activator în mod special asupra plasminogenului din coagul (fig. 3). Se demonstrează că după 30 de ore infuzie de UK (cu dozele amintite mai sus) se instalează o activitate trombolitică intensă, fără ca plasminogenul şi fibrinogenul plasmatic să scadă în mod semnificativ. Fenomenele secundare, manifestate printr-un deficit de coagulare (polimerizare defectuoasă a fibrinei) sînt blînde (fig. 3).

Efectele infuziei de UK la om sînt asemănătoare cu cele înregistrate în urma eliberării activatorului de plasminogen *in vivo*, prin stimuli medicamentoşi.

Aceasta sugerează că acţiunile *in vivo* ale UK şi activatorului plasmatic sînt calitativ similare. Studiile *in vitro*, pe plasminogen purificat, dau aceleaşi rezultate.

Johnson în 1963, în experienţe pe voluntari umani, cu coaguli induşi, relatează că după 25 de ore infuzie de UK în doză mică şi combinată cu heparină, în 9 cazuri din 13 s-a realizat cu succes liza trombusului.

Tratamentul trombolitic este însoţit totdeauna de riscul unei diateze hemoragice, provocată de starea de proteoliză excesivă. Tratamentul folosit în aceste cazuri este administrarea inhibitorului de activator : acidul epsilonaminocaproic (EACA) (McNicol şi Douglas, 1964).

Olow şi Nilsson (1963) sugerează că în terapia trombolitică cu SK să se administreze simultan şi EACA. Raţiunea administrării inhibitorului este următoarea : streptokinaza pătrunde în interiorul trombusului şi produce liza, iar inhibitorul (EACA) previne activarea plasminogenului circulant, însă nu pătrunde în trombus. În consecinţă, are loc activarea plasminogenului intrinsec din trombus, fără defectele de coagulare provocate de un exces de plasmină în circulaţie.

În afară de preparatele de UK şi SK, există preparate comerciale de plasmină asociată cu SK (Actase şi Trombolisine). Aceste preparate îşi datoresc activitatea lor în mare parte conţinutului în SK, de aceea, în momentul în care sînt folosite, trebuie socotite în mod esenţial ca preparate de SK şi administrate în concentraţii calculate în mod special pentru SK.

În ce măsură terapia cu plasmină preformată este indicată sau nu, este o problemă încă controversată ; dat fiind conţinutul mare de antiplasmină din plasmă, este foarte probabil ca preparatele menţionate să fie active prin SK conţinută.

Controlul de laborator în timpul administrării preparatelor trombolitice este laborios şi delicat ; necesită personal bine pregătit şi o verificare permanentă a modificărilor biochimice provocate de infuzarea preparatelor activatoare de plasminogen :

a) Determinarea sensibilității pacientului la SK, înainte de începerea tratamentului (Johnson și colab., 1957).

b) Dozarea activatorului, care constă din timpul de liză al euglobulinei, timpul de liză al coagulilor de fibrinogen marcat și timpul de liză al coagulului de sînge total (Alkjaersig și colab., 1959; McNicol și colab., 1962).

c) Dozarea plasminogenului, metoda cazeinolitică a lui Remmert și Cohen (1949), modificată de Alkjaersig și colab. (1959).

d) Timpul de protrombină și timpul de trombină (Fletcher, 1959).

e) Dozarea fibrinogenului descrisă de Ratnoff, 1959.

Terapia trombolitică, în ciuda tuturor dificultăților, este promițătoare.

Pe baza contribuțiilor aduse în ultimii ani în lămurirea proceselor complexe ce au loc în fibrinoliză, se conturează mai limpede terapia cea mai adecvată și aceasta este axată mai mult pe folosirea de activatori de plasminogen decît pe plasmină preformată.

BIBLIOGRAFIE

ALKJAERSIG N., FLETCHER A. P., SCHERRY S. — *J. clin. Invest.*, 1959, vol. 38, p. 1 086.

ALKJAERSIG N., SHERRY S. — *J. clin. Invest.*, 1962, vol. 49, p. 935.

AMBRUS C. M., MARKUS G. — *Amer. J. Physiol.*, 1960, vol. 199, p. 491.

ASTRUP T., PERMIN P. M. — *Nature (Lond.)*, 1947, vol. 159, p. 681.

ASTRUP T., STAGE A. — *Nature (Lond.)*, 1952, vol. 170, p. 929.

BANG N. U., FLETCHER P. A., ALKJAERSIG N., SHERRY S. — *J. clin. Invest.*, 1962, vol. 41, p. 935.

CHAKRABARTI R., BIRKS P. M., FEARNLEY G. R. — *Lancet*, 1963, vol. 1, p. 1 288.

CHRISTENSEN L. R., MACLEOD C. M. — *J. gen. Physiol.*, 1945, vol. 28, p. 559.

DOUGLAS A. S., MCNICOL G. P. — *Brit. Med. Bull.*, 1964, vol. 20, p. 228.

FANTL P., SIMON S. E. — *Aust. J. exp. Biol. Med. Sci.*, 1948, vol. 26, p. 521.

FEARNLEY G. R. — *Nature (Lond.)*, 1953, vol. 172, p. 544.

FLETCHER A. P., ALKJAERSIG N., SHERRY S. — *J. clin. Invest.*, 1959, vol. 38, p. 1 096.

FLETCHER A. P., ALKJAERSIG N., SHERRY S. — *Fed. Proc.*, 1962, vol. 21, p. 63.

FLETCHER A. P., ALKJAERSIG N. — *J. Lab. clin. Med.*, 1965, vol. 65.

GEIGER W. B. — *J. Immunol.*, 1952, vol. 69, p. 597.

HOLLEMANS R. — *Lancet*, 1963, vol. 2, p. 364.

HOLLEMANS R., ROBERTS H. R. — *J. Lab. clin. Med.*, 1964, vol. 64, p. 778.

JOHNSON S. A., SCHNEIDER C. L. — *Science*, 1953, vol. 117, p. 229.

KAULLA K. N. VON, SWANN H. — *J. thorac. Surg.*, 1958, vol. 36, p. 519.

KWAN H. C., MCFADZEN A.J.S. — *Clin. Sci.*, 1956, vol. 15, p. 245.

LAMBERT R. A., HANES F. M. — *J. exp. Med.*, 1911, vol. 13, p. 495.

MCNICOL G. P., GALE S. B., DOUGLAS A. S. — *Brit. med. J.*, 1963, vol. 1, p. 909.

MCNICOL G. P., REID W., BAIN W. H., DOUGLAS A. S. — *Brit. med. J.*, 1963, vol. 1, p. 1 508.

MCNICOL G. P., DOUGLAS A. S. — *Brit. med. Bull.*, 1964, vol. 20, p. 233.

MILSTONE H. — *J. Immunol.*, 1941, vol. 42, p. 109.

MORAWITZ P. — *Beitr. chem. Physiol. Path.*, 1906, nr. 8, p. 1.
MÜLLERTZ S., LASSEN M. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 1963, vol. 82, p. 264.
MÜLLERTZ S. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, vol. 68, p. 38.
NOLF P. — *Arch. int. Physiol.*, 1905, vol. 6, p. 115.
NOLF P., ADANT M. — Fourth Congress of the European Society of haematology, Amsterdam, 1953.
NORMAN P. S., HILL B. M. — *J. Exp. Med.*, 1958, vol. 108, p. 639
PERMIN P. M. — *Nature (Lond.)*, 1947, vol. 160, p. 571.
SHERRY S. — *Triangle (En.)*, 1964, vol. 8, p. 294.
SMYRNIOTIS F. E., FLETCHER A. P., ALKJAERSIG N., SHERY S. — *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)*, 1959, vol. 3, p. 257.
TILLET W. S., JOHNSON A. J., MCCARTY M. R. — *J. clin. Invest.*, 1955, vol. 34, p. 169.
TILLET W. S., GARNER R. L. — *J. exp. Med.*, 1933, vol. 58, p. 485.
TODD A. S. — *Nature (Lond.)*, 1958, vol. 181, p. 495.
TODD A. S. — *Brit. med. Bull.*, 1964, vol. 20, p. 210.
WARREN B. A. — *Brit. J. exp. Path.*, 1963, vol. 44, p. 365.
WARREN B. A. — *Brit. med. Bull.*, 1964, vol. 20, p. 213.

Articol intrat în redacție la 31.I.1966.

Indicele de clasificare : 615.771.6 : 616.153.962.4—007.23

FARMACIA
vol. XIV, nr. 6, anul 1966

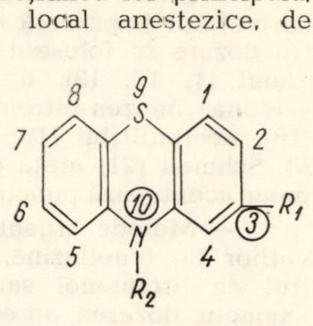
Contribuţii la studiul analitic a unor derivaţi de fenotiazină

Prof. GH. CIOGOLEA, GH. MORAIT, LAURENŢIA PETRONIU, V. TURCULEŢ, M. TUDOR, AURELIA CRISTEA-CICOTTI

Unul din marile succese înregistrate în timpul din urmă în domeniul sintezei de medicamente este descoperirea aminelor derivate din fenotiazină.

Cercetările încep din anul 1944, cînd s-a căutat să se înlocuiască hidrogenul de la atomul de azot al nucleului fenotiazinic cu unele catene aminate, cu scopul de a obţine noi substanţe antimalarice de sinteză. Din studiul derivaţilor de fenotiazină obţinuţi s-a constatat că unele posedă o puternică activitate antihistaminică, iar altele au fost folosite cu succes în boala Parkinson. Primul derivat a fost 10-(2′-dimetilamino-1′-izopropil)-fenotiazină, dar folosirea acestor produşi a căpătat perspective largi atunci cînd Charpentier, în 1950, a descoperit clorpromazina, acesta fiind medicamentul care a contribuit de altfel, în mare măsură, la progresele recente în psihiatrie şi în domeniul anesteziei.

Medicamentele antihistaminice, alături de acţiunea lor principală, au şi proprietăţi spasmolitice, anticolinergice, local anestezice, de intensificare a acţiunii barbituricelor şi sedativ-hipnotice, mai mult sau mai puţin pronunţate.



Prelungirea catenei liniare de carbon între cei 2 atomi de azot a dat naştere unui medicament cu un domeniu de acţiune mai vast.

Diferiţii derivaţi fenotiazinici se deosebesc între ei prin substituţia în 2 puncte din ciclul fenotiazinic :

N în poziţia 10 determină în special felul acţiunii şi C în poziţia 3 determină în special, însă nu exclusiv, raporturile cantitative, intensitatea acţiunii.

Ulterior, cercetările au mers şi în sensul de a modifica nucleul fenotiazinic, cu scopul de a obţine noi medicamente.

Dată fiind valoarea terapeutică a acestei clase de medicamente, cît și folosirea uneori excesivă a derivaților de fenotiazină a apărut necesitatea instituirii de metode analitice calitative și cantitative cît mai exacte, atît pentru punerea în evidență din produșii unitari și din diferitele amestecuri, cît și pentru determinarea lor cantitativă.

Dintre proprietățile analitice ale derivaților de fenotiazină care au servit analizei cantitative amintim :

— Funcția bazică datorită grupării amino-alifatice din radicalul substituit la atomul de N (10), cît și datorită azotului heterociclic. Formează săruri cu diferiți reactivi (de exemplu cu acidul picric, acidul silicotungstic etc.), caracterizate fie prin solubilitate, fie prin punctele lor de topire.

— Dau o serie de reacții cu diferiți agenți oxidanți, ca de exemplu $Na_2S_2O_8$, $FeCl_3$, MnO_2, PbO_2, halogeni (apă de brom etc.), cloramine, H_2SO_4 concentrat, HNO_3 concentrat etc.

— Dau o serie de reacții de precipitare (în general cu reactivii alcaloizilor), ca de exemplu : soluția de iod-iodurat, ferocianura de potasiu, reactivul Mayer, reactivul Dragendorff, sarea Reinecke, tetrafenilboratul de sodiu, acidul tanic, reactivul Nesller etc. (1, 3).

— Dau o serie de reacții de culoare, ca de exemplu cu acizii, reactivul Fröhde, reactivul Marquis, reactivul Erdman, reactivul Ehrlich, reactivul diazo etc.

M. Deviller (4), folosind aceste caractere analitice, a stabilit chiar o metodă de diagnoză a cîtorva fenotiazine substituite.

Folosindu-se caracterele analitice ale derivaților fenotiazinici, s-au stabilit numeroase metode de dozare. Metodele citate în literatura de specialitate se pot grupa în metode chimice (gravimetrice și volumetrice) și metode fizico-chimice.

Dintre metodele gravimetrice, amintim cele care folosesc ca agenți de precipitare : acidul silicotungstic (5, 6), acidul stifnic (7), sarea Reinecke (8, 9), hexatiocianatocromiatul (III) alcalin (9, 10), acidul tiocianic (11).

Metodele volumetrice citate în literatura de specialitate sînt :

— Metode acido-bazice, în care se determină funcția bazică a derivatului imprimată de amina din radicalul substituit la N (10). Pentru dozare se folosesc mai ales mediile anhidre, ca de exemplu : dioxanul (1, 12, 13), dimetilformamida (14, 15), acidul acetic, hexanacetona, benzen-nitrometanul (16, 17), benzen-nitrometan-acid formic (18), acetonitrilul (19), alcoolul (20) etc. C. W. Pifer, E. G. Wollish, M. Schmall (21) arată că adăugarea unui solvent aprotic la un solvent polar acentuează punctul de echivalență.

— Metode argentometrice, aplicate mai ales la clorhidrații derivaților de fenotiazină, folosindu-se indicatori de adsorbție ca albastrul de bromfenol sau fluoresceina, precum și alte tehnici, ca de exemplu dozarea argentometrică a reineckaților sau, după o prealabilă oxidare a fenotiazinei, folosind acidul violet 4BL (1, 22, 28).

— Metode redoxometrice, folosind de obicei tehnici indirecte. De exemplu se bromurează derivatul cu bromat, după care se determină excesul de bromat (29) sau se determină cerimetric (30, 31).

S-au propus şi metode complexonometrice, precipitînd derivatul cu un anion complex (de exemplu iodocadmiat, iodobismutat etc.) (32, 33), după care se determină cationul din excesul de anion complex.

Foarte numeroase sînt şi metodele fizico-chimice propuse pentru determinarea derivaţilor de fenotiazină. Dintre acestea cităm: metodele colorimetrice care au la bază măsurarea intensităţii unei coloraţii dezvoltate cu un reactiv adecvat (9—10, 34—49).Metodele spectrofotometrice (50—52), metodele electrometrice (9—10, 53) etc.

Un mare număr de metode folosesc cromatografia atît pentru separare, cît şi pentru dozare (54—63).

Deşi literatura de specialitate citează un număr aşa de mare de metode, problema determinării cantitative a derivaţilor de fenotiazină este departe de a fi epuizată, aceasta atît pentru faptul că numărul acestor substanţe este în continuă creştere, cît şi pentru că nu toate metodele se pot preta la dozarea lor exactă.

În lucrare ne-am propus, pe de o parte, de a stabili noi metode de dozare, pe de altă parte, de a preciza unele tehnici, de a le îmbunătăţi.

Ne-am oprit mai întîi asupra posibilităţii de a stabili o metodă gravimetrică pe care o oferă tetrafenilboratul de sodiu (după o nomenclatură recentă tetrafenilborura de sodiu).

Anionul complex tetrafenilborura $[(B(C_6H_5)_4]$ a fost descoperit de G. Wittig şi colab. (64, 65) în 1949 şi aplicat în analiză cu succes. Sarea de sodiu, folosită ca reactiv, se prezintă ca o substanţă albă, foarte solubilă în apă şi în unii solvenţi organici (acetonă, acetonitril, D.M.F. etc.), foarte greu solubilă în solvenţi apolari. Soluţia sa apoasă prezintă slabă reacţie alcalină, ceea ce arată că acidul corespunzător este slab. Soluţia sa apoasă nu se conservă. În mediu acid tetrafenilborura de sodiu trece în acidul corespunzător, a cărui stabilitate este foarte redusă, îndeosebi la cald. Descompunerea se face în două etape: în prima se obţine trifenilbor şi benzen, iar trifenilborul hidrolizează mai departe în două molecule de benzen şi acid fenilboric $C_6H_5B(OH)_2$, foarte stabil şi puţin solubil în mediu acid.

Acest reactiv şi-a găsit numeroase aplicări atît a unor cationi anorganici, cît şi a numeroase substanţe organice cu azot (66, 70). Lucrările lui H. Flaschka (71), M. Rohler (72) şi J. A. Gautier şi colab. (73) au precizat o serie de date privind tehnica după care se realizează o precipitare cantitativă.

Folosind indicaţiile date de Flaschka la dozarea unor alcaloizi, am reuşit să instituim o metodă de dozare gravimetrică pentru derivaţii de fenotiazină, al cărei principiu este: se precipită o probă de derivat cu o soluţie 3% de tetrafenilborură de sodiu, la un pH 5—6, se separă din mediul de formare prin filtrare, se spală cu o soluţie acetică saturată în tetrafenilborură, se usucă la 60—70° sau în exsicator.

TEHNICA METODEI

Se cîntăreşte la balanţa analitică o probă de aproximativ 0,1—0,3 g derivat de fenotiazină, se aduce în soluţie cu apă, se creează un pH cuprins între 5 şi 6 cu acid acetic şi acetat de sodiu,

după care se precipită cu o soluţie de terafenilborură de sodiu 3%. Se lasă în repaus 25 de minute, apoi se filtrează printr-un creuzet filtrant, se spală precipitatul cu o soluţie diluată de acid acetic saturată în tetrafenilborură. Se usucă la 60—70°, la greutate constantă, se cîntăreşte.

Calculul se face ţinînd seama că o moleculă de reactiv corespunde unei molecule de derivat fenotiazinic.

În tabelul I sînt date o parte din rezultatele obţinute la determinarea largactilului.

Tabelul I

Rezultatele obţinute la dozarea Clorpromazinei prin metoda gravimetrică

g substanţă luate în lucru	g pp. găsite cîntărite	Clorpromazină %	Eroare faţă de M
0,109 6	0,197 8	100,75	+0,15
0,140 4	0,252 9	100,55	−0,05
0,144 4	0,259 8	100,42	−0,18
0,109 4	0,197 5	100,80	+0,20
0,110 7	0,199 2	100,56	−0,04
0,135 1	0,243 8	100,73	+0,13
0,140 0	0,252 1	100,51	−0,09
0,119 7	0,215 8	100,48	−0,12

$M = 100,60$; $S_M = \pm 0,04$; $S = \pm 0,13$; $\alpha = 0,95$; $t\alpha = 2,37$; $A = 100,60 \pm 0,094\,8$

Într-o altă serie de lucrări am căutat să punem la punct o metodă de dozare a derivaţilor de fenotiazină în mediu neapos.

Aşa cum am arătat, deşi s-au elaborat numeroase metode acido-bazice în solvenţi neapoşi, studiul în această direcţie continuă, fie ca urmare a faptului că indicatorii nu dau viraje nete, uşor de observat în determinările vizuale, fie datorită influenţei amestecurilor de solvenţi asupra bazicităţii substanţelor.

De aceea, ne-am propus să stabilim condiţiile şi indicatorii cu care se pot obţine viraje nete, metodele fiind reproductibile.

După un număr mare de determinări, am reuşit să stabilim o metodă de determinare cantitativă acido-bazică, al cărei principiu este : se dozează funcţia bazică a derivaţilor de fenotiazină în dioxan, cu o soluţie de acid percloric în dioxan, folosind ca indicator galbenul de metil (soluţie 0,5% în metanol) sau amestecul de galben de metil şi violet de metil (în soluţie alcoolică).

Metoda am aplicat-o la dozarea clordelazinului (Clorpromazinei), Propizinului, Romerganului.

TEHNICA METODEI

Se cîntăreşte la balanţa analitică o probă de 0,2—0,4 g derivat de fenotiazină, se trece cantitativ într-un flacon de titrare uscat, dizolvînd în 30 ml dioxan, se adaugă 2—3 picături indicator şi se titrează cu o soluţie de acid percloric pînă la virajul indicatorului de la galben citrin la portocaliu roşcat.

În cazul cînd derivatul de fenotiazină este un clorhidrat, în prealabil acesta din urmă se tratează cu o soluţie de acetat mercuric

(5% în acid acetic glacial), după care se dozează cu o soluţie de acid percloric.

Calculele se fac ţinînd seama că :

$$1 \text{ ml soluţie } HClO_4 \; 0{,}1 \text{ n} \; . \; . \; . \; . \; \frac{Eq}{10\,000} \text{ g derivat.}$$

În tabelele II, III, IV se dau rezultatele obţinute la determinarea Clordelazinei, Romerganului şi Propizinului.

Tabelul II

Rezultatele obţinute la determinarea Clordelazinei

g substanţă luate în lucru	g substanţă găsite la dozare	%	Eroare faţă de M
0,373 5	0,371 5	99,48	−0,03
0,291 6	0,290 2	99,52	+0,01
0,306 5	0,305 0	99,51	0,00
0,354 1	0,352 4	99,52	+0,01
0,294 9	0,293 5	99,60	+0,09
0,314 3	0,312 6	99,46	−0,05

$M = 99{,}51$; $S_M = \pm 0{,}019$; $S = \pm 0{,}048$; $\alpha = 0{,}95$; $t\alpha = 2{,}57$; $A = 99{,}51 \pm 0{,}048\,8$

Tabelul III

Rezultatele obţinute la determinarea Romerganului în dioxan

g substanţă luate în lucru	g substanţă găsite la dozare	%	Eroare faţă de M
0,212 3	0,211 3	99,53	+0,03
0,212 6	0,211 5	99,48	−0,02
0,253 7	0,252 4	99,49	−0,01
0,265 1	0,263 8	99,51	+0,01
0,291 5	0,290 1	99,52	+0,02
0,302 7	0,301 2	99,50	0,00

$M = 99{,}50$; $S_M = \pm 0{,}007\,9$; $S = \pm 0{,}019$; $\alpha = 0{,}95$; $t\alpha = 2{,}57$; $A = 99{,}50 \pm 0{,}020\,3$

Tabelul IV

Rezultatele obţinute la determinarea Propizinului

g substanţă luate în lucru	g substanţă găsită la dozare	%	Eroare faţă de M
0,220 0	0,218 9	99,50	0,00
0,237 0	0,235 8	99,49	−0,01
0,242 8	0,241 7	99,54	+0,04
0,283 0	0,281 6	99,50	0,00
0,306 4	0,304 9	99,51	+0,01
0,275 8	0,274 3	99,46	−0,04

$M = 99{,}50$; $S_M = \pm 0{,}010$; $S = \pm 0{,}026$; $\alpha = 0{,}95$; $t\alpha = 2{,}57$; $A = 99{,}50 \pm 0{,}025\,7$

Pentru dozarea Propizinului, solventul folosit este un amestec de acid acetic anhidru şi dioxan 1:1. Pentru dozare, am procedat mai întîi dizolvînd Propizinul în 15 ml acid acetic glacial, încălzind uşor

pe baia de apă și apoi, după răcire, am adăugat 15 ml dioxan, după care s-a dozat cu acid percloric.

Pentru a obține viraje mai nete și, deci, a avea o metodă mai precisă de dozare, am căutat să folosim amestecuri de indicatori. În determinările noastre am folosit: galben de metil (3 părți soluție galben de metil 0,5% în metanol) și violet de metil (1 parte soluție violet de mtil 0,5% în metanol). Virajul indicatorului este de la galben-verzui la portocaliu-vișiniu.

În tabelele V, VI și VII sînt date o parte din rezultatele obținute la determinări folosind amestecul de indicatori.

Tabelul V

Rezultatele obținute la determinarea Clordelazinei

g substanță luate în lucru	g substanță găsite la dozare	%	Eroare față de M
0,291 9	0,290 5	99,52	+0,02
0,314 2	0,312 5	99,46	−0,04
0,342 2	0,340 6	99,53	+0,03
0,373 4	0,371 5	99,49	−0,01
0,291 0	0,289 6	99,51	+0,01
0,384 4	0,382 5	99,51	+0,01

M = 99,50 ; $S_M = \pm 0{,}010\,3$; S = ±0,025 7 ; α = 0,95 ; tα = 2,57 ; *A* = 99,50±0,026 4

Tabelul VI

Rezultatele obținute la determinarea Romerganului folosind amestecul de indicatori

g substanță luate în lucru	g substanță găsite la dozare	%	Eroare față de M
0,354 1	0,352 3	99,49	−0,01
0,284 8	0,283 4	99,50	0,00
0,255 5	0,254 2	99,48	−0,02
0,245 7	0,244 5	99,51	+0,01
0,226 5	0,225 4	99,51	+0,01
0,235 4	0,234 2	99,49	−0,01

M = 99,50 ; $S_M = \pm 0{,}005$; S = ±0,012 ; α=0,95 ; tα =2,57 ; A = 99,50 ± 0,012

Tabelul VII

Rezultatele obținute la determinarea Propizinului folosind amestecul de indicatori

g substanță luate în lucru	g substanță găsite la dozare	%	Eroare față de M
0,237 6	0,236 4	99,49	−0,01
0,225 4	0,224 3	99,51	+0,01
0,257 7	0,256 4	99,49	−0,01
0,275 9	0,274 6	99,52	+0,02
0,294 8	0,293 4	99,52	+0,02
0,217 5	0,216 4	99,49	−0,01

M = 99,50 ; $S_M = 0{,}006\,3$; S = ± 0,015 4 ; α = 0,95 ; tα = 2,57 ; A = 99,50 ± 0,016 1

CONCLUZII

Am stabilit condiţiile tehnice pentru o nouă metodă de dozare gravimetrică a Clordelazinei, folosind ca agent de precipitare o soluţie de tetrafenilborură de sodiu 3%. Condiţiile optime de precipitare sînt la pH 5—6 şi uşoară încălzire. Precipitatul format, separat din mediul de formare, se spală cu o soluţie diluată de acid acetic saturată în tetrafenilborură, apoi se usucă la 60—70°.

Folosind această metodă, se obţin rezultate bune, metoda fiind uşor de aplicat şi la alţi produşi fenotiazinici.

Am stabilit, de asemenea, condiţiile tehnice de determinare în mediu neapos, folosind ca solvent dioxanul (pentru Clordelazină şi Romergan) şi dioxanul şi acidul acetic glacial 1 : 1 (pentru Propizin), iar ca indicatori, galbenul de metil sau amestecul de galben de metil şi violet de metil 3 : 1, în soluţie metanolică.

Rezultatele obţinute sînt exacte, virajul indicatorilor fiind uşor de observat. Această metodă poate fi aplicată şi la determinarea produşilor din diverse forme farmaceutice.

Metodele sînt expeditive, uşor de aplicat în orice laborator de control al medicamentului

BIBLIOGRAFIE

1. ANTERHOFF H. — *Arch. Pharmaz.*, 1950, vol. 283, p. 244 ; 1951, vol. 284, p. 123 ; 1952, vol. 285, p. 14.
2. DUBOST P., PASCAL S. — *Ann. pharm. franç.*, 1953, nr. 11, p. 615.
3. THIEME H. — *Pharmazie*, 1956, vol. 332, p. 460.
4. DEVILLER M. — *Ann. pharm. franç.*, 1961, vol. 19, nr. 2, p. 131.
5. BLAZEK J., STEJSKAL Z. — *Čs. Farm.*, 1955, nr. 4, p. 246 ; *Z. anal. Chem.*, 1956, vol. 153, p. 231.
6. BLAZEK J. — *Čs. Farm.*, 1956, nr. 5, p. 210.
7. SHOJIRO UYENO, OISHI H. — *J. pharm. Soc. Japan.*, 1952, vol. 72, p. 443 (*Chem. Abstr.*, 1952, vol. 46, p. 7 706).
8. BRÄUNIGER H., HOFFMAN R. — *Pharmazie*, 1955, nr. 11, p. 644.
9. SPACU P., ANTONESCU EL. — *Stud. Cercet. Chimie Acad. R.P.R.*, 1959, nr. 2, p. 247.
10. SPACU P., ANTONESCU EL. — *Stud. Cercet. Chimie Acad. R.P.R.*, 1958, nr. 4, p. 573.
11. ANALGNIDIS C. — *Pract. Acad. Atena*, 1956, p. 276.
12. CHATTEN G. — Titrimetric methods, Proc. Symp. Cornwall, Ont. Can., 1961, p. 129, Application of nonaqueous titrimetry to pharmaceutical analysis, *Chem. Abstr.*, 1962, vol. 57, p. 7 385.
13. MILNA J. B., CHATTEN L .G. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1957, nr. 6, p. 686.
14. BALASFALVY F., TOTH Z. — *Acta pharm. hung.*, 1963, vol. 33, p. 73.
15. MUTSCHLER, ROCHELMEYER — *Pharmazie*, 1960, nr. 15, p. 582.
16. MILNE J. B., CHATTEN L. G. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1957, nr. 9, p. 686.
17. KLECKNER L. J., OSOL A. — *J. Amer, pharm. Ass.*, 1952, vol. 41, p. 573.
18. YOKOHAMA F., CHATTEN L. G. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1958, vol. 47, p. 548.
19. MAINVILLE C. A., CHATTEN L. G. — *Pharm. Sci.*, 1964, vol. 53, p. 2.
20. LOPES N. — *Rev. port. farm.*, 1958, vol. 14.

21. PIFER C. W., WOLLISH E. G., SCHMALL M. — *Anal. Chem.*, 1953, vol. 25, p. 310.
22. HOFFMANN W., WILKENS G. — *Pharmazie*, 1946, nr. 1, p. 20.
23. SASS O., BERTRAM F. — *Chem. Z.*, 1950, vol. 74, p. 734.
24. MULLER G., DITTER A. — *Dtsch. Apoth. Z.*, 1954, vol. 94, p. 1 119.
25. VOGT H. — *Pharm. Zentralh.*, 1951, vol. 90, p. 2.
26. RUDORFF W., ZANNIER H. — *Z. anal. Chem.*, 1952, vol. 137, p. 1.
27. GEILMANN W., GEBAUCH W. — *Z. anal. Chem.*, 1953, vol. 139, p. 161.
28. SERVENTI G., BONATI R. — *Boll. chim. farm.*, 1958, vol. 28.
29. SANDRI G. C. — *Farmaco, Ed. Sci.*, 1955, nr. 10, p. 444.
30. FARKAS E., KRASZNAI I. — *Gyógyszerészet*, 1962, vol. 6, nr. 6, p. 385 (*Chem. Abstr.*, vol. 58, nr. 11, p. 11 167 f).
31. DUSINSKY G. — *Pharmazie*, 1958, p. 478.
32. PRZYBOROWSKI L., KROWEZYNSKI L. — *Chem. Anal. Warsaw*, 1959, nr. 4, p. 59.
33. BUDENSINSKY B. — *Coll. Czech. Chem. Com.*, 1960, vol 254, p. 1 148.
34. DUBOST P., PASCAL S. — *Ann. pharm. franç.*, 1953, vol. 615.
35. DRICHIST P. — *Ann. pharm. franç.*, 1955, vol. 56.
36. BRIGNON J. — *Bull. Soc. Pharm. Nancy*, 1955, vol. 17.
37. FLODERER I. — *Acta pharm. hung.*, 1957, p. 152.
38. THIEME H. — *Pharmazie*, 1956, p. 725.
39. FOSSOUL — *J. Pharm. Belg.*, 1951, nr. 6, p. 383.
40. LEACH H. — *J. Clin. Pathol.*, 1956, p. 164.
41. CALO A. — *Svensk. farm. T.*, 1956, p. 842.
42. CALO A., MARELLI O. M. — *R. C. Ist. Sup. Sanit.*, 1957, vol. 20, p. 987.
43. CALO A., MARIANI A., MARELLI O. M. — *R. C. Ist. Sup. Sanit.*, 1957, vol. 20, p. 802.
44. CAVATORTA L. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1959, nr. 11, p. 49.
45. FLODERER I., HORVATHY V. — *Acta pharm. hung.*, 1962, vol. 32, nr. 5, p. 193.
46. HETZEL CH. A. — *Clin. Chem.*, 1961, nr. 7, p. 130 (*Chem. Abstr.*, 1961, vol. 55, p. 13 533 c).
47. BULENKOV T. I., STARKOWA G. A. — *Med. Prom. S.S.S.R.*, 1962, vol. 16, nr. 3, p. 31.
48. STREET H. V. — *Chem. Ind. (Lond.)*, 1962, p. 1 501 (*Chem. Abstr.*, 1962, vol. 57, p. 14 099 i).
49. NAGASI I. — *Tokyo Iacca*, 1958, nr. 1.
50. MEYER F. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1957, p. 246.
51. SALVESEN B. — *Ann. pharm. franç.*, 1955, p. 208.
52. RIEDER H. P. — *Med. Expl.*, 1960, nr. 3, p. 353 (*Chem. Abstr.*, 1961, vol. 55, p. 18 996 h).
53. KABASCHALIAN P., MCGLOTTEN MC. — *Anal. Chem.*, 1959, vol. 31, p. 431.
54. EIDEN F., STACHEL H. D. — *Dtsch. Apoth. Z.*, 1963, vol. 103, nr. 5, p. 121.
55. FISCHER R., OTTERBECK N. — *Sci. Pharm.*, 1958, vol. 26, p. 184 (*Chem. Abstr.*, 1959, vol. 53, p. 9 577 f).
56. HEYMAN J. H., BAYNE B., MERLIS S. — *Amer. J. Psychiat.*, 1962, vol. 116, p. 1 108.
57. VECERKOVA J., SULCOVA M., KACL K. — *Pharmazie*, 1962, vol. 17, p. 22.
58. ANDERS M. W., MANNERING C. J. — *J. Chromatog.*, 1962, nr. 7, p. 258.
59. MELLINGER T. J., KCELER C. E. — *J. pharm. Sci.*, 1962, 51 (12), p. 169.
60. AWE W., SCHULZE W. — *Apoth. Z.*, 1962, vol. 107, p. 1 333.
61. GELESTE A., TUREZAVI J. — *J. Ass. Off. Agr. Chem.*, 1963, vol. 46, nr. 6, p. 1 055 (*Chem. Abstr.*, 1964, vol. 60, nr. 6, p. 6 702 e).

62. BULENKOV T. J. — *Med. Prom. S.S.S.R.*, 1963, vol. 17, nr. 9, p. 26.
63. HOLBROOK A., BARLOW F. S., BAILEY F. — *J. Pharm. Pharmacol.* (Supp.), 1963, nr. 15, p. 232.
64. WITTIG G. şi colab. — *Liebig's Ann.*, 1949, vol. 563, p. 110 ; *ibidem*, 1950, vol. 566, p. 101 ; *ibidem*, 1951, vol. 573, p. 195 ; *ibidem*, 1955, vol. 592, p. 38.
65. WITTIG G. şi colab. — *Angew. Chem.*, 1960, vol. 62, p. 231.
66. SCHULTZ O., MAYER G. — *Dtsch. Apoth. Z.*, 1952, vol. 92, p. 358.
67. CRANE F. A. — *Anal. Chem.*, 1956, vol. 28, p. 1 794.
68. SCOTT W. E., DOUKAS H. M., SCHAFFER P. S. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1956, vol. 45, p. 568.
69. PAHLOW M. — *Dtsch. Apoth. Z.*, 1953, vol. 93, p. 541.
70. FISCHER R., KARAWIA M. — *Mikrochim. Acta.*, 1953, nr. 4, p. 366.
71. FLASCHKA H. — *Z. anal. Chem.*, 1952, vol. 136, p. 99.
72. ROHLER M. — *Z. anal. Chem.*, 1953, vol. 138, p. 9.
73. GAUTIER J. A., RENAULT J., PELLERIN F. — *Ann. pharm. franç.*, 1955, nr. 13, p. 726.

Articol intrat în redacţie la 2.I.1966.

Indicele de clasificare: 615.789

RÉSUMÉ

Gh. Ciogolea, Gh. Morait, Laurenţia Petroniu, V. Turcouleţ, M. Tudor, Aurelia Cristea-Cicotti — CONTRIBUTION À L'ÉTUDE ANALYTIQUE DE CERTAINS DÉRIVÉS DE LA PHÉNOTHIASINE

On a élaboré une méthode de dosage gravimétrique pour la chlorpromasine, utilisant comme agent de précipitation une solution de tétraphénylеborate de sodium à 3%. La précipitation se réalise à un pH = 5—6.

On a aussi établi les conditions techniques de détermination en milieu non aqueux, utilisant comme solvant le dioxane (pour la chlorpromasine et le Romergan) et l'acide acétique glacial 1 : 1 (pour la propisine) ; comme indicateurs, les A. ont utilisé le jaune de méthyle ou un mélange de jaune de méthyle et de violet de méthyle 3 : 1, en solution métabolique.

Les résultats obtenus sont exacts, le virage des indicateurs étant facile à observer.

Cette méthode peut être appliquée aussi pour la détermination des produits contenus dans diverses formes pharmaceutiques.

ZUSAMMENFASSUNG

Gh. Ciogolea, Gh. Morait, Laurenţia Petroniu, V. Turculeţ, M. Tudor, Aurelia Cristea-Cicotti — ZUR ANALYTISCHEN UNTERSUCHUNG GEWISSER PHENOTHIAZIDDERIVATE

Es wurde ein gravimetrisches Bestimmungsverfahren für Chlorpromazin erarbeitet, endem als Ausfällungsmittel eine 3%ige Natriumtetraphenylboratlösung verwendet wurde. Die Ausfällung erfolgt bei einem pH-Wert = 5—6.

Weiterhin wurden die technischen Bedingungen für eine Bestimmung in nichtwässerigem Medium festgesetzt, indem als Lösungsmittel Dioxan (für Chlorpromazin und Romergan) und Essigsäure 1 : 1 (für Propizin) und als

Indikator Methylgelb oder ein Gemisch von Methylgelb und Methylviolett 3 : 1 in Methanollösung verwendet wurde.

Die erzielten Ergebnisse sind genau, da die Umschläge der Indikatoren leicht zu erfassen sind.

Dieses Verfahren kann auch zur Bestimmung dieser Stoffe in verschiedenen pharmazeutischen Präparaten angewendet werden.

SUMMARY

Gh. Ciogolea, Gh. Morait, Laurenţia Petroniu, V. Turculeţ, M. Tudor, Aurelia Cristea-Cicotti — CONTRIBUTIONS TO THE ANALYTICAL STUDY OF SOME PHENOTHIAZINE DERIVATIVES

A gravimetric method for the dosage of chlorpromazine was devised where the precipitating agent was a solution of sodium tetraphenylborate (3%).

Precipitation was carried out at pH 5—6.

At the same time the authors established the technical conditions for determination in non-aqueous media, using dyoxane as solvent (for chlorpromazine and romergane) and acetic acid 1 : 1 (for propyzine). The indicators were methyl yellow or a mixture of methyl yellow and methyl violet (3 : 1), in methanole solution.

The results are acurate since the change in the colour of the indicators is easily observable.

This method can be used for the estimation of these products in various pharmaceutical preparations.

РЕЗЮМЕ

Г. Чоголя, Г. Мораит, Лауренция Петрониу, В. Туркулец, Михай Тудор, Аурелия Кристя-Чидкотти — К ВОПРОСУ АНАЛИЗА НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА

Авторы разработали метод гравиметрического определения хлорпромазина пользуясь в качестве реактива для осаждения 3 % раствором тетрафенилбората натрия. Осаждение происходит при РН = 5—6.

Были установлены также технические условия этого определения в безводной среде, с использованием в качестве растворителия диоксана (для определения хлорпромазина и ромергана) и ледяной уксусной кислоты 1:1 (для пропизина); в качестве индикаторов применялись метиловый желтый или смесь метилового желтого и метилового фиолетового 3:1 в растворе метанола.

Полученные результаты являются точными и изменения индикаторов хорошо выражены.

Этот метод может быть применен также и для количественных определений веществ, содержащихся в различных аптечных формах.

FARMACIA
vol. XIV, nr. 6, anul 1966

Contribuţii la studiul separării ptomainelor de stricnină şi atropină pe cale cromatografică

N. IOANID, GH. BORŞ
Lucrare efectuată în Institutul medico-judiciar, Bucureşti

Pe la sfîrşitul secolului al XIX-lea, Armand Gautier, Selmi, Brouardel şi Boutmy au semnalat că prin aplicarea metodelor clasice de extracţie, din organele cadaverice sau din conservele de carne alterată, se obţine din mediu alcalin un reziduu care, din punct de vedere chimic, prezintă analogii cu alcaloizii, fapt pentru care aceste substanţe au fost considerate alcaloizi cadaverici şi denumite ptomaine.

Cercetări ulterioare au arătat că ele iau naştere din putrefacţia albuminoidelor care, prin descompunere, dau naştere la diverse baze azotate.

Este ştiut că hidrolazele microbiene dedublează proteinele şi pun în libertate aminoacizii care, sub influenţa decarboxilazelor microbilor putrefacţiei, conduc la diverse baze aminate.

Cercetările au arătat că în fenomenul de putrefacţie apar o serie de amine (metilamina, etilamina, izobutilamina, colamina, putrescina, cadaverina, agmatina, feniletilamina, tiramina etc.), care întovărăşesc totdeauna reziduurile de la extracţia organelor putrefiate şi care, prin studii farmacologice, s-au dovedit a fi netoxice.

Prezenţa ptomainelor poate fi o cauză seriosă de confuzii, cînd expertul poate conchide, în mod eronat, că se află în prezenţa unui alcaloid, cînd în realitate este vorba de un alcaloid cadaveric.

După unii autori (5), cantitatea de ptomaine găsită în organele putrefiate ajunge la 12—15 mg pentru totalitatea viscerelor umane.

Ptomainele au caracter bazic, sînt solubile în solvenţii organici, iar în apă, mai mult decît alcaloizii, precipită cu reactivii generali ai acestora şi pot da, în special cu cei conţinînd acid sulfuric concentrat, unele din reacţiile de coloraţie specifice unora dintre ei.

Ogier şi Mina Minovici (8), într-o lucrare de colaborare, au arătat unele proprietăţi ale ptomainelor şi mijloacele de diferenţiere a lor de unii alcaloizi.

Pentru separarea de alcaloizi şi pentru identificarea lor, au fost aplicate atît metode chimice, cît şi fizice (polarografia) (2).

Dintre metodele fizice, cromatografia — tehnică modernă pentru separarea şi identificarea diverşilor produşi — şi-a găsit aplicare şi în toxicologie. Astfel, Truhaut şi Le Moan (9) folosind cromatografia descendentă pe hîrtie, iar Mokranjac şi Vujovic (6) metoda ascendentă sînt primii care au făcut separarea unora dintre alcaloizii de ptomaine.

Cum din literatura consultată nu am găsit decît foarte puţine date privind ptomainele extrase din organele cadaverice, am întreprins lucrarea de faţă.

PARTEA EXPERIMENTALA

După ce am reprodus lucrarea lui Truhaut şi colab. (9) care se referă numai la cercetarea aminelor şi alcaloizilor în stare pură şi folosesc cromatografia descendentă pe hîrtie cu sistemul butanol-acid acetic-apă şi a lui Mokranjac şi colab. (6), care foloseşte sistemul cloroform-acid clorhidric 0,1 N, am trecut la partea experimentală.

În cercetările noastre am aplicat cromatografia ascendentă pe benzi de hîrtie (500/65 mm) Schleicher-Schüll 2 040 B. Pentru îndepărtarea impurităţilor (aminoacizi, substanţe lipofile etc.) care se găsesc adesea în hîrtie şi care pot migra în frontul sistemului şi cationii unor metale (Cu, Fe, Mn etc.), care ar putea influenţa migrarea aminelor şi alcaloizilor, hîrtia a fost spălată în prealabil cu acid clorhidric N/100, apoi cu apă distilată, după care se usucă şi se conservă în exsicator.

Pe linia de start (35 mm de marginea inferioară a hîrtiei) se aplică soluţia alcoolică de amine sau ptomaine, se usucă spontan la aer şi se cromatografiază.

Dintre aminele amintite, ca substanţă de referinţă am dispus numai de : cadaverină (1,5-diaminopentan), metilamină şi putrescină (1,4-diaminobutan), cu care am făcut cercetările noastre.

În baloane cotate de 100 ml se cîntăresc separat 1,000 2 g cadaverină, 1,002 6 metilamină şi 1,003 1 g putrescină, apoi se dizolvă în alcool etilic 95° şi se aduc la semn (1 μl = 10 μg amină).

Dintre alcaloizi, am luat în studiu atropina şi stricnina, preparînd soluţii alcoolice conţinînd 10 μg atropină sau stricnină la 1 μl soluţie.

Pentru migrare, am încercat următoarele sisteme : alcool butilic n-acid formic[1]-apă (4 : 1 : 5 şi 10 : 2 : 5) ; alcool butilic n-acid acetic-apă (4 : 1 : 5) ; pentan n-alcool butilic n-acid clorhidric N (9 : 3 : 2) ; benzen-alcool metilic-apă (2 : 1 : 1) ; cloroform-acid clorhidric 0,1 N (1 : 1). După mai multe încercări, ne-am oprit la amestecul alcool butilic n-acid acetic-apă (4 : 1 : 5), care ne-a dat rezultate satisfăcătoare pentru amine ca substanţe pure sau un amestec al lor şi pentru ptomainele extrase din organe.

[1] Soluţie conţinînd 80% acid formic.

Pentru identificarea aminelor sau ptomainelor, cromatogramele se pulverizează cu soluţie 1 % ninhidrină în alcool butilic-n (9) şi se usucă în etuvă (15 minute la 90°). În prezenţa ninhidrinei, spoturile de amine sau ptomaine apar colorate în violet.

După aceeaşi tehnică am procedat şi pentru cercetarea alcaloizilor, stropind cromatogramele cu reactiv Munier (5), după care se usucă la aer. În prezenţa reactivului, alcaloizii apar coloraţi în roşu-portocaliu.

În cazul cînd pe aceeaşi hîrtie s-a adăugat separat sau în amestec amine sau ptomaine, un alcaloil sau un amestec de atropină şi stricnină şi după migrare benzile se stropesc cu soluţie de ninhidrină, iar după uscare cu reactiv Munier, spoturile de amine sau ptomaine apar colorate în violet-roşcat pe fond galben, pe cînd cele de alcaloizi apar colorate în roşu-portocaliu, pe fond galben.

Truhaut şi colab. (9) arată că ninhidrina nu reacţionează cu alcaloizii, iar reactivul Munier rămîne negativ faţă de amine.

Procedînd după această tehnică, am obţinut următoarele valori Rf : pentru putrescină 0,16, pentru cadaverină 0,17 şi 0,37 pentru metilamină şi Rf 0,61 pentru stricnină şi 0,75 pentru atropină, valori care corespund cu datele indicate în literatura de specialitate.

Stabilirea Rf pentru aminele şi alcaloizii luaţi ca substanţe de comparaţie s-a făcut atît asupra fiecărui produs în parte, cît şi în amestec, obţinînd aceleaşi valori, reuşind a separa şi identifica după valorile Rf cele trei amine de cei doi alcaloizi şi alcaloizii între ei.

Deoarece pulverizarea cromatogramelor cu soluţie de ninhidrină în alcool butilic face atmosfera încăperii înecăcioasă şi greu de suportat, am introdus reactivul chiar în sistemul de developare şi, după mai multe încercări, am ajuns la următorul procedeu : se developează cromatogramele folosind sistemul : alcool butilic n-acid acetic-apă-soluţie 1 % ninhidrină în alcool butilic (2,5 : 1,5 : 5 : 5 : 1), după care se usucă cromatogramele în etuvă (25 minute la 95°). Spoturile de amine sau ptomaine apar colorate în violet, pe cînd cele de alcaloizi nu se evidenţiază decît după pulverizare cu reactiv Munier.

Cu această ocazie am constatat că dacă pentru stabilizarea coloraţiei cu ninhidrină (3) cromatogramele uscate se imersează în soluţie alcoolică de nitrat de cupru [1] şi imediat se menţin 7 minute în atmosferă de amoniac, spoturile de alcaloizi dispar, iar cele de amine, după uscarea hîrtiei, apar colorate în roşu pe fond albastru.

De asemenea, cromatogramele prezentînd spoturile violete (amine) şi roşu-portocaliu de alcaloizi, după uscare, imersate în soluţie 20 % sulfură de amoniu, spoturile violete de amine dispar, pe cînd cele de alcaloizi se colorează în negru pe fond cenuşiu.

O dată pusă la punct, tehnica de lucru am aplicat-o pe cazuistică.

Deoarece această problemă ne preocupă de multă vreme, încă din 1950 am recoltat un amestec de organe (cîte 100 g ficat, plămîni, inimă, creier, rinichi şi sînge) provenite de la indivizi (bărbaţi şi

---

[1] 1 ml soluţie apoasă saturată nitrat de cupru, 0,20 ml soluţie 10% acid azotic, alcool etilic 95° *q.s.* pentru 100 ml.

femei între 20 şi 40 de ani) al căror deces s-a datorit altor cauze decît otrăvirea. Organele mărunt divizate au fost conservate la temperatura camerei, în borcane de sticlă, acoperite la gură cu hîrtie şi legate cu sfoară.

Au fost cercetate resturile a 25 de rînduri de organe putrefiate după 15 ani, alte 10 rînduri după 5 ani, 6 după 4 ani şi, în fine, alte 96 de rînduri recoltate în anul în curs. În total, au fost cercetate 137 cazuri. Organele au fost supuse la extracţie după tehnica Stas-Otto-Ogier. Lichidul „R acid" rezultat a fost spălat cu eter etilic şi cu eter de petrol şi, după alcalinizare ($NaHCO_3$), s-a continuat extracţia cu eter etilic şi cloroform.

Operaţiile de extracţie au fost făcute separat pentru fiecare caz în parte, luîndu-se în lucru 100—160 g amestec de organe putrefiate. Reziduurile de la eter şi cloroform alcalin au fost cercetate pentru a verifica prin reacţii de coloraţie (Vitali şi Mandelin) absenţa atropinei şi a stricninei.

Concomitent, am cercetat şi reziduurile de la extracţia cu eter etilic şi cu cloroform din mediu alcalin ($NaHCO_3$), ţinute la întuneric în borcane de sticlă ermetic închise şi conservate din 1925 şi pînă astăzi (40 ani) la temperatura camerei.

Reziduurile de la evaporarea eterului şi cloroformului extractiv au fost dizolvate în alcool etilic şi cu aceste soluţii am făcut cercetările noastre.

Într-un singur caz am obţinut o coloraţie violetă cu reactivul Mandelin (sulfovanadic), care însă nu a virat în roz la adăugare de apă şi după cromatografiere spotul nu a reacţionat cu reactivul Munier, ceea ce denotă că nu este vorba de stricnină, de altfel Truhaut şi Le Moan (9) arată că din 10 amine cercetate numai feniletilamina se colorează în violet cu reactivul Mandelin, fără însă a vira în roz la adăugare de apă.

Aplicînd tehnica de mai sus în cazul celor 25 de rînduri de organe putrefiate de multă vreme (15 ani), folosind sistemul alcool-butilic normal-acid acetic-apă-soluţie 1 % ninhidrină în alcool butilic (2,5 : 1,5 : 5 : 1), am obţinut 1 pînă la 3 spoturi de amine, dintre care după valoarea Rf în paralel cu substanţele de comparaţie luate în studiu am putut stabili numai prezenţa cadaverinei (Rf 0,17). Celelalte două spoturi după valoarea Rf indicate în literatura de specialitate (1) ar fi agmatina (Rf 0,05) şi izoamilamina (Rf 0,57) şi pe care, din lipsă de substanţă de referinţă, nu le-am putut stabili. Folosind acelaşi sistem şi aceeaşi tehnică din reziduurile obţinute de la cele 10 rînduri de organe mai puţin putrefiate (5—6 ani), ca şi la cele recoltate anul acesta, în unele cromatograme au apărut 6 şi 7 spoturi de amine, între care am putut identifica după valoarea Rf numai cele trei amine luate ca substanţe de referinţă (cadaverina Rf 0,17, metilamina Rf 0,37 şi putrescina Rf 0,16). După valorile Rf indicate în literatură, celelalte amine ar fi agmatina (Rf 0,05) ; calamina (Rf 0,25) ; izoamilamina (Rf 0,57) şi tiramina (Rf 0,62).

În cazul celor două probe de ptomaine conservate 40 de ani în borcane de sticlă ermetic închise, prin cromatografie am putut obţine

două spoturi de amine și care, după valorile Rf, ar fi agmatina (Rf 0,05) și izoamilamina (Rf 0,57).

Prezența unui număr mai mare de amine în extractele cadaverice ne face să presupunem că în putrefacție, datorită decarboxilazei microbiene, treptat iau naștere o serie de amine, care, supuse după aceea putrefacției prelungite, se descompun în produși care nu pot fi identificați pe cale cromatografică.

Tehnica expusă mai sus a fost aplicată pe 6 cazuri de otrăvire cu stricnină pe care le-am studiat în ultima vreme.

În cazul 1, stricnina a fost izolată dintr-un amestec de 400 g organe (100 g rinichi, 100 g ficat, 200 g stomac cu conținut); în cazul 2, alcaloidul a fost extras din 200 g stomac cu conținut; în cazul 3, din 300 g amestec de organe (120 g ficat, 120 g rinichi și 60 g urină); în cazul 4, dintr-un amestec de 550 g organe (creier, cord, plămîni 200 g, splină, rinichi, ficat 200 g, stomac cu conținut și intestine cu conținut 150 g); în cazul 5, este vorba de cercetarea stricninei din 200 g organe recoltate de la un cîine.

În toate cazurile reziduurile de la extracție (Stas-Otto-Ogier) cu eter și cloroform a lichidului „R alcalin" au fost dizolvate în alcool etilic și cromatografiate ascendent pe hîrtie, în paralel cu stricnina luată ca substanță de referință; în toate cazurile am obținut aceleași valori de Rf.

Prezența stricninei a fost confirmată atît prin reacțiile chimice caracteristice, cît și prin experimentare pe animale (broască).

În sfîrșit, în cazul 6, este vorba de o otrăvire cu stricnină, victima fiind spitalizată de urgență; din materialul biologic recoltat (sînge 9 ml și urină 42 ml) la aproximativ 30 de ore după ce victima nu mai prezenta simptomele intoxicației, pe cale cromatografică, prin reacții chimice și prin experimentare biologică, rezultatele au arătat absența stricninei.

DISCUȚII

Sistemul alcool butilic n-acid acetic-apă (4 : 1 : 5) folosit ca developant face ca aminele să migreze sub formă de acetați, se colorează cu ninhidrina (hidrat de tricetohidriden), formînd dicetohidridendicetohidramine colorate în violet. Ninhidrina mai reacționează și cu peptidele, precum și cu amoniacul, din care cauză la cercetarea cromatografică a ptomainelor și alcaloizilor lichidului „R acid" rezultat de la extracție (Stas-Otto-Ogier) nu trebuie alcalinizat cu amoniac, ci cu bicarbonat de sodiu.

Întrucît aminele reacționează mai greu cu ninhidrina (4) decît aminoacizii, prezența acesteia în chiar sistemul de developare face ca în cazul cînd aminele se găsesc în cantitate mare să apară vizibile chiar în momentul developării și să se intensifice prin uscare la etuvă (25 minute la 95°)

Ninhidrina folosită încă din anul 1910 ca reactiv de colorație pentru aminoacizi (4) nu este considerată specifică numai pentru acestea; sînt și alte substanțe (peptidele, proteinele, aminozaharurile) care reacționează la fel, iar dintre alcaloizi reacționează numai cei din secara cornută.

CONCLUZII

Din cele de mai sus putem trage următoarele concluzii:

Deoarece ptomainele constituie cauze serioase de erori la cercetarea alcaloizilor vegetali, ele pot fi separate de alcaloizi prin cromatografia ascendentă pe hîrtie.

Ptomainele extrase (Stas-Otto-Ogier) din organele cadaverice sînt un amestec de amine, dintre care noi nu am putut stabili după valoarea Rf a substanţelor pure luate ca termen de comparaţie numai existenţa cadaverinei (Rf 0,17), metilaminei (Rf 0,37) şi putrescinei (Rf 0,16).

Folosind sistemul alcool n-butilic-acid acetic-apă-soluţie 1% ninhidrină în alcool butilic (2,5 : 1,5 : 5 : 1), uscarea cromatogramelor la etuvă (25 minute la 95°), am putut identifica ptomainele colorate în violet, iar după stropire cu reactiv Munier, alcaloizii (atropina şi stricnina colorate în roşu-portocaliu).

Atropina şi stricnina se găsesc în fruntea frontului de la start, pe cînd aminele şi ptomainele se găsesc înşiruite de la treimea superioară a hîrtiei către linia de start.

Avînd de cercetat 5 cazuri de otrăvire cu stricnină, am putut izola şi identifica alcaloidul prin cromatografie ascendentă pe hîrtie atît după valoarea Rf, cît şi prin reacţiile chimice specifice.

Într-un caz, unde deşi a fost vorba de o otrăvire cu stricnină, victima fiind supusă tratamentului şi produsele biologice (sînge şi urină) recoltate după aproximativ 30 de ore de la instaurarea tratamentului, pe cale cromatografică nu s-a pus în evidenţă prezenţa alcaloidului. Rezultatul a fost confirmat atît pe cale chimică, cît şi prin experimentare biologică (broască).

BIBLIOGRAFIE

1. BREMNER K. M., KENTEN R. H. — *Biochem. J.*, 1951, vol. 49, p. 651.
2. DEROBERT L., TRUFFERT L., LE BRETON R. — *Ann. Méd. lég.*, 1951, vol. 31, nr. 1, p. 47.
3. KAWERAN E., WIELAND T. — *Nature (Lond.)*, 1951, vol. 168, p. 77.
4. MACEK K., HACAPERKOVA J., KAKAC B. — *Pharmazie*, 1956, nr. 11, p. 533.
5. MAMELI E. — Chimica tossicologica, Ed. Unione Tipografica, Torino, 1927, p. 408.
6. MOKRANJAC M., VUJOVIC B. — *Acta pharm. jugosl.*, 1963, nr. 13, p. 33.
7. MUNIER R., MACHEBOEUF M. — *Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)*, 1951, vol. 33, p. 192 şi 846.
8. OGIER J., MINOVICI M. — Documents du laboratoire de toxicologie, Ed. Baillière, Paris, 1894, p. 119.
9. TRUHAUT R., LE MOAN G. — *Ann. Méd. lég.*, 1958, vol. 38, nr. 6, p. 394.

Articol intrat în redacţie la 30.XII.1966.

Indicele de clasificare: 547.947.1 : 545.844

RÉSUMÉ

N. Ioanid, Gh. Borş — CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE LA SÉPARATION DES PTOMAÏNES DE LA STRYCHNINE ET DE L'ATROPINE PAR VOIE CHROMATOGRAPHIQUE

Les ptomaïnes extraites des organes cadavériques sont un mélange d'amines parmi lesquelles, suivant la valeur Rf des substances prises comme terme de comparaison, on a pu identifier la cadavérine (Rf 0,17), la méthylamine (Rf 0,37) et la putrescine (Rf 0,16).

Utilisant le système alcool butylique n-acide acétique — eau solution à 1% de ninhydrine (2,5 : 1,5 : 5 : 1) et le séchage des chromatogrammes à l'étuve (25 minutes à 95°), les auteurs ont pu identifier les ptomaïnes qui prennent la couleur violette; après aspersion avec le réactif de Munier, les alcaloïdes (atropine et strychnine) pris comme substances de comparaison, prennent une couleur rouge-orange.

La technique a été appliquée avec des résultats satisfaisants pour la recherche de la strychnine dans 6 cas d'intoxications.

ZUSAMMENFASSUNG

N. Ioanid, Gh. Borş — ZUR TRENNUNG DER PTOMAINE VON STRYCHNIN UND ATROPIN MIT HILFE DER CHROMATOGRAPHIE

Die aus den Organen der Leichen gewonnenen Ptomaine stellen ein Gemisch von Aminen dar, von denen, unter Zugrundelegung des Rf-Wertes der als Vergleichsskala angenommenen Stoffe, Cadaverin (Rf 0.17), Methylamin (Rf 0,37) und Putreszin (Rf 0,16) dargestellt werden konnten.

Durch Benützung eines Buthylalkohol — N.Essigsäure-Wasser-1%ige Ninhydrinlösung-Systems (2,5 : 1,5 : 5 : 1) und Trocknung der Chromatogramme im Brutofen (25 Minuten bei 95°) gelang es Verff., die Ptomaine durch Violettfärbung nachzuweisen, und nach Besprengen mit Munierschem Reagenz stellten sie die Alkaloide (Atropin und Strychnin) dar, die als Vergleichstoffe dienten und sich rot-orange färbten.

Diese Technik wurde mit guten Ergebnissen zum Nachweis von Strychnin in 6 Vergiftungsfällen angewendet.

SUMMARY

N. Ioanid, Gh. Borş — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE SEPARATION OF STRYCHNINE AND ATROPINE PTOMAINES BY CHROMATOGRAPHICAL METHODS

Ptomains extracted from cadaver organs are a mixture of amines, from which, employing the Rf values of various substances taken as reference, the following have been identified: cadaverine (Rf 0,17), methylamine (Rf 0,37) and putresceine (Rf 0,16).

By the use of a current method [the system containing butylic alcool n-acetic acid-water, ninhydrin solution at 1% conc. (2,5 : 1,5 : 5 : 1), and drying of chromatograms for 25 minutes in an oven at 95° C] the authors identified the ptomaines by their violet colour, and after spraying with the reactive of Munier they emphasized the alkaloide (atropine and strychnine), considered as reference substances, whose colour was orange-red.

The present technique was succesfully employed in the study of 6 cases of intoxication.

РЕЗЮМЕ

Н. Иоанод, Г. Борш — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ ОТДЕЛЕНИЯ ПТОМАИНОВ ОТ СТРИХИНА И АТРОПИНА ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИМ ПУТЕМ

Выделенные из трупных органов птомаины представляют собой смесь аминов, из которых, на основании Rf значения веществ взятых, для сравнения, были идентифицированы: кадаверин (Rf 0,17) метиламин (Rf 0,37) и путресцин (Rf 0,16).

Пользуясь системой: бутиловый алкоголь—N-ускусная кислота — вода — однопроцентный раствор нингидрина (2,5: 1,5: 5,1) и высушиванием хроматограмм в термостате (25 минут пру 95°), авторы смогли установить наличие птомаинов на основании окрашивания в фиолетовый, цвет, а после обрызгивания реактивом Мюнье, были обнаружены также и алкалоиды (атропин и стрихнин), взятые как вещества для сравнения и окрашиваемые в красно-оранжевый цвет.

Этот метод был применен с удовлетворительными результатами при исследовании наличия стрихнипа в 6 случаях отравления.

FARMACIA
vol. XIV, nr. 6, anul 1966

Contribuţii la studiul speciei *Vinca rosea* L., cultivată în Repub ica Socialistă România

I. CIULEI, MARGARETA PAVEL, A. GRINŢESCU, ELENA TARPO, O. CONTZ, MARCELA GHEORGHIU

Vinca rosea L. (sinonim *Lochnera rosea* Reichb., *Catharanthus roseus* G. Don.), familia *Apocynaceae*, este o plantă originară din regiunile tropicale şi subtropicale, care conţine alcaloizi cu acţiune citostatică utilizaţi mai ales în tratamentul leucemiilor şi în terapia unor tumori (1, 2, 3).

Avînd în vedere importanţa acestor alcaloizi, care deschid noi direcţii de cercetare în tratamentul unor forme de neoplasm uman, ne-am propus să studiem condiţiile agrobiologice optime pentru aclimatizarea acestei plante la noi în ţară.

Pentru aceasta, am utilizat seminţe de *Vinca rosea* L. aduse din R. D. Vietnam în anul 1960.

Studiul farmacognostic al acestei plante, care a permis stabilirea caracterelor macroscopice şi microscopice ale rădăcinii, tulpinii şi frunzei de *Vinca rosea* cultivate în ţara noastră, a făcut obiectul unei lucrări anterioare (5).

După Vilmorin, planta poate fi semănată în răsadniţe, începînd din luna februarie sau martie, pînă la sfîrşitul lunii aprilie. Răsădirea se face în terenuri cu pămînt bine afînat. Seminţele au o germinaţie capricioasă, cele păstrate mai mult timp uneori dau rezultate mai bune decît cele proaspăt recoltate (4).

Pentru a stabili metoda şi condiţiile optime de aclimatizare a acestei plante la Staţiunea experimentală a I.S.C.M.C.F., s-a studiat cultura prin însămînţare în răsadniţă, însămînţare direct în cîmp şi butăşire.

Cele mai bune rezultate se obţin la însămînţarea prin răsad. Însămînţarea s-a făcut în general către sfîrşitul lunii martie, cînd temperatura aerului a atins în medie 10°, iar în răsadniţă s-a menţinut la 30°. Pentru 1 ha cultură sînt necesari 60 m^2 răsadniţă caldă şi 50 g seminţe.

Plantele au răsărit la 51 zile de la însămînțare, iar după 40 de zile, cînd au atins o înălțime de 4—5 cm, cu rădăcinile bine dezvoltate, au fost transplantate în cîmp, în cuiburi, la o distanță de 50 cm.

Plantele au început să înflorească eșalonat după o perioadă de 35 de zile de la plantare și au continuat să înflorească pînă toamna tîrziu. După scurt timp s-au format fructele, iar primele semințe s-au obținut la începutul lunii august. Recoltarea s-a făcut treptat cu maturizarea semințelor. S-au obținut în medie 2 g semințe de la o plantă.

Durata de vegetație a plantelor de la semănat pînă la recoltare a fost de 210 zile, din care timp de 55 de zile plantele au stat în răsadnițe, iar restul de 155 de zile în cîmp.

Fiind o plantă de origine tropicală, are nevoie pentru creșterea și dezvotarea sa de multă căldură și umiditate. Cînd nu sînt îndeplinite aceste condiții, planta crește încet și este atacată de boli criptogamice. În acest caz, se constată îngălbenirea parțială a frunzelor, stagnarea dezvoltării normale a organelor plantei, inclusiv florile care rămîn verzi. În timpul perioadei de vegetație s-au aplicat numeroase lucrări de întreținere, prașile, irigări, pentru a se crea plantelor condiții necesare unei bune dezvoltări.

Urmărind conținutul în principii active, am determinat alcaloizii totali și cantitatea de produs vegetal de la plantele sănătoase și cele atacate de boli criptogamice, pentru a constata dacă îmbolnăvirea are influență asupra acestora.

Pentru determinarea conținutului în alcaloizi totali, am aplicat o metodă de dozare gravimetrică (5).

Rezultatele obținute sînt consemnate în tabelul I.

Tabelul I

Conținutul în alcaloizi totali și cantitatea de produs vegetal obținut de la un exemplar în 1964

Organul	Plante sănătoase		Plante bolnave	
	Cantitatea de produs vegetal (g)	Alcaloizi totali (g%)	Cantitatea de produs vegetal (g)	Alcaloizi totali (g%)
Planta întreagă	60	0,74	35	0,40
Iarbă	20	0,54	10	0,40
Frunze	30	0,70	20	0,29
Rădăcini	10	1,04	4	0,34

Rezultatele redate în tabelul I arată că atît cantitatea de produs vegetal obținut, cît și conținutul în alcaloizi totali scade la plantele atacate de boli criptogamice.

Pentru a determina care este organul cel mai bogat în principii activi, am studiat repartiția cantitativă a alcaloizilor în diferite organe ale plantei *Vinca rosea* recoltate în luna septembrie 1965.

Dozările de alcaloizi totali făcute în acest scop ne-au condus la rezultatele din tabelul II.

Din datele prezentate în tabelul II rezultă :

— alcaloizii se află repartizaţi în toate organele plantei, iar organul cel mai bogat în alcaloizi totali este rădăcina.

Tabelul II

Repartiţia cantitativă a alcaloizilor totali în diverse organe

Organul	Conţinutul în alcaloizi totali (g%)
Rădăcini	1,52
Ramuri	0,51
Frunze	0,75
Flori	0,22
Fructe	1,04

Influenţa factorilor climaterici a fost urmărită prin determinarea conţinutului în alcaloizi totali din rădăcini, ramuri, frunze şi fructe de la plantele produse în doi ani agricoli — 1964 şi 1965 —, precum şi prin producţia de produs vegetal uscat la ha în cazul frunzelor şi rădăcinilor, organele cele mai rentabile din punct de vedere economic.

Anul 1964 a fost un an ploios, cu variaţii mari de temperatură de la zi la noapte, în timp ce în aceleaşi luni ale anului 1965 vremea a fost secetoasă, cu variaţii mari de temperatură de la zi la noapte.

Rezultatele obţinute sînt consemnate în tabelul III.

Tabelul III

Conţinutul în alcaloizi totali pe organe al plantelor recoltate în anii 1964 şi 1965

Organul	1964		1965	
	Producţia la ha (kg/ha)	Alcaloizi totali (g%)	Producţia la ha (kg/ha)	Alcaloizi totali (g%)
Rădăcini	94	1,04	40	1,50
Ramuri		0,31		0,53
Frunze	100	0,70	50	0,80
Fructe		0,88		1,00

Din determinările cuprinse în tabelul III se poate trage concluzia că un regim hidrologic mai bogat ca în cazul anului 1964 influenţează pozitiv asupra producţiei de produs vegetal la hectar şi negativ asupra conţinutului în alcaloizi.

Pentru a stabili care este cea mai bună metodă de uscare a frunzelor, am determinat conţinutul în alcaloizi totali din frunzele uscate la umbră şi din frunzele uscate la termostat pe probe recoltate în lunile august şi septembrie 1965.

Rezultatele obţinute sînt redate în tabelul IV.

Tabelul IV

Variaţia conţinutului în alcaloizi totali după modul de uscare a frunzelor

Perioada de recoltare	Alcaloizi totali (g%) — Modul de uscare: La umbră	Alcaloizi totali (g%) — Modul de uscare: La temperatura de 40–45°
August	0,70	0,78
Septembrie	0,75	0,82

Din datele prezentate în tabel, reiese că produsul obţinut prin uscarea la terostat (40—45°) are un conţinut mai mare în alcaloizi totali, fapt pentru care se recomandă ca uscarea să se facă la temperatura de 40—45°.

CONCLUZII

În urma studiilor făcute asupra speciei *Vinca rosea* cultivate la Stațiunea experimentală a I.C.S.M.C.F., s-au desprins următoarele:

1. În condițiile pedoclimatice de la noi, *Vinca rosea* poate fi cultivată ca plantă anuală prin răsad.

2. Alcaloizii se află răspîndiți în toate organele plantei, iar rădăcinile conțin cea mai mare cantitate.

3. Uscarea la temperatura de 40—45° asigură, în cazul frunzelor, un produs mai bogat în alcaloizi.

4. Producția de frunze și rădăcini, precum și conținutul în alcaloizi totali scade la plantele atacate de boli criptogamice.

BIBLIOGRAFIE

1. SVOBODA G., NEUSS N., GORMAN M. — *J. Amer. pharm. Ass. Sci. Ed.*, 1959, vol. 48, nr. 11, p. 659.
2. GIOVANNI S. — *Arzneimittel-Forsch.* 1963, nr. 11, p. 1 011.
3. CUTTS J., BEER H. și colab. — *Rev. canad. Biol.*, 1957, nr. 16, p. 487.
4. VILMORIN A. — Les fleurs de pleine terre, Ed. A. Vilmorin et Cie, Paris, 1870, p. 845.
5. CIULEI I., PÎSLARAȘU N., TARPO E., CONSTANTIN E. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, vol. 3, nr. 5, p. 273.

Articol intrat în redacție la 15.II.1966.

Indicele de clasificare: 615.32 Vinca Rosea (R)

FARMACIA
vol. XIV, nr. 6, anul 1966

Suspensia cu tetraciclină în terapia infantilă

C. ICHIM, ELENA SURDEANU, C. TUDOSE

Lucrare efectuată la I.M.F., Iaşi

O sarcină de bază a tehnologiei formelor medicamentoase constă în perfecţionarea celor existente şi elaborarea de noi forme medicamentoase. La aceasta a contribuit aplicarea în practica farmaceutică a compuşilor macromoleculari. Se poate spune, fără a exagera, că folosirea compuşilor macromoleculari a dat posibilitatea unor forme farmaceutice, care păreau într-o anumită măsură depăşite (suspensii-emulsii), să renască, clasificîndu-se astfel în categoria celor cu importanţă practică. Cercetările privind aromatizarea suspensiilor şi atribuirea unui gust plăcut prin adăugarea diferitelor siropuri de portocale, cacao, mandarine, vişine au condus la administrarea mai uşoară a medicamentelor, în special la copii (1).

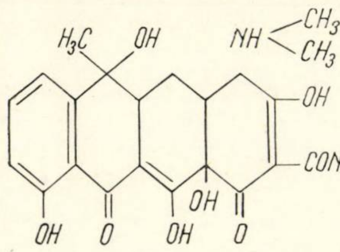
În ultimii ani antibioticele şi-au găsit o largă utilizare în tratamentul unor serii de afecţiuni, administrîndu-se în special sub formă de tablete şi soluţii injectabile. Administrarea antibioticelor în tablete este contraindicată la sugari şi la copii sub 3 ani. Aceste tablete pulverizate şi luate în ceai sau lapte nu asigură o repartiţie corectă a dozei, rămînînd adesea pe linguriţă sau nefiind complet înghiţite de cei mici. La aceasta se adaugă şi gustul amar al majorităţii antibioticelor.

Unul din antibioticele curent utilizate în clinicile infantile este tetraciclina (tablete).

Tetraciclina este un antibiotic obţinut prin extracţie din culturile de *Streptomyces aureofaciens* sau preparat prin semisinteză chimică, prin dehalogenarea catalitică a clortetraciclinei. Baza se prezintă ca pulbere cristalină galbenă, inodoră, care posedă 97,5% activitatea antibiotică a clorhidratului. Poate fixa pînă la 6 molecule de apă, adică 20%. Este destul de stabilă la aer, cu condiţia de a fi uscată şi nu trebuie expusă la lumina solară. Alcalii şi mediile foarte puternic acide (pH 2) o sensibilizează. Este solubilă în apă în proporţia de 1 : 2 500, cu un pH cuprins între 5 şi 7. În alcooli, solubilitatea este de 2%, iar în eter şi cloroform aproape insolubilă.

Clorhidratul de tetraciclină se prezintă ca o pulbere fină cristalină, galbenă, inodoră, dotată cu un gust amar pronunţat. Expunerea la lumina solară o îmbrunează, în special în mediul umed. Soluţiile apoase menţinute la un pH 2—3 se pot conserva 48 de ore, dacă sînt conservate la temperatură joasă şi pot păstra un titru în antibiotic destul de apropiat cu acela de plecare şi anume 900 u./mg.

Literatura indică pentru suspensiile cu tetraciclină utilizarea unei săruri de calciu a tetraciclinei, a cărei solubilitate este scăzută 0,4%. Stabilizarea suspensiei se poate realiza cu esteri ai acidului parahidroxibenzoic, Nipagin sau Nipasol. Vehiculul poate fi constituit din sirop de zahăr 30—40%, convenabil aromatizat cu aromă de cacao, fragi, prin adăugare de carboximetilceluloză 0,50—1%, gumă tragacanta, alginat de sodiu, poate conține urme de substanțe tensioactive neionogene, pentru a favoriza dispersia antibioticului (5). Literatura indică și prepararea de suspensii extemporanee de tetraciclină. Aceste preparate conțin aceleași elemente prezente în suspensiile apoase, cu excepția apei, care se poate adăuga în momentul consumării. Antibioticul utilizat este în general clorhidratul de tetraciclină. Pulberea de antibiotic în asociere cu carboximetilceluloza, în doză utilă (în mod obișnuit o linguriță de cafea), amestecată cu apă sau cu sirop de fructe, în momentul întrebuințării va da prin dispersie un gel, de consistență și gust aproape asemănătoare cu marmelada și de aceea destul de inidicată pentru terapia infantilă. Prepararea constă deci în amestecarea componentelor cît mai uniform, trecerea prin sită de nylon (în lipsă se poate recurge la sită din oțel inoxidabil) și se introduce în flacoane cu gît larg de sticlă. O astfel de formulă conține :



Clorhidrat de tetraciclină

Tetraciclină clorhidrat	2 g
Acid ascorbic	0,50 g
Zahăr	35 g
Natriu ciclonat	0,50 g
Natriu carboximetilceluloză	2,50 g
Polisorbat 80	0,05 g
Aromă fragi	*q.s.*

Ciclonatul de sodiu este un calciu ciclohexan sulfonat, agent de îndulcire foarte puternic. Recente cercetări au demonstrat că acidul citric îmbunătățește în mod sensibil absorbția clorhidratului de tetraciclină și într-un grad mai mic al tetraciclinei bază, dînd concentrații hematice destul de ridicate. Din punctul de vedere al absorbției și al nivelurilor sanguine relative, asocierea tetraciclinei cu acid citric ar fi mai eficientă decît fosfatul complex de tetraciclină, care este mai activ comparativ cu clorhidratul. Întrebuințarea fosfatului bicalcic ca excipient s-ar părea că nu este recomandabilă, deoarece ar încetini absorția antibioticului. Într-un studiu comparativ al absorbției clorhidratului de tetraciclină și de tetraciclină + hexametafosfat de sodiu în ser, după administrare perorală, Th. Dimmling observă că nivelul mărit din ser remarcat de Welch și colab., după administrarea de tetraciclină + hexafosfat de sodiu se explică prin faptul că clorhidratul de tetraciclină folosit ca martor conținea fosfat de calciu, care reducea absorbția antibioticului (9).

Niveluri hematice surprinzător de ridicate se obțin asociind tetraciclină cu glucozamină. Farmacopeea americană prevede tetraciclina pentru uz oral și menționează pentru aceasta tetraciclina bază sau sub formă de clorhidrat, care poate fi suspendată cu agenți de dispersie, poate conține aromatizanți, substanțe tampon și conservanți. Suspensiile care există în comerț în formă lichidă și formă uscată conținînd 125—250 mg în 5 ml soluție și sub formă uscată 1,50 g substanță cu soluția de dispersat în 30—60 ml (6). Literatura indică pentru preparatul uscat 18 luni, cu condiția ca apa conținută să nu treacă de 2% (7).

Ținînd seama de aceste date, ne-am propus încorporarea pulberii de clorhidrat de tetraciclină într-o suspensie aromatizată și îndulcită, urmărind conservarea în timp în diferite condiții, precum și toleranța formei la administrare, sugarilor și copiilor pînă la 3 ani. Suspensia a fost preparată după următoarea formulă :

Tetraciclină clorhidrică	1,50 g
Acid citric	0,50 g
Metilceluloză	1 g
Tween 80	0,05 g
Sirop simplu	30 g
Oleum menthae	1 picătură
Nipagin	0,06 g
Apă distilată	*q.s. ad.* 60

Se dizolvă Nipaginul în apă la cald (cca. 20 ml), se formează un mucilagiu cu metilceluloza, peste care se adaugă Tween 80 în care s-a adus o picătură de *oleum menthae*. Tetraciclina pulbere se aduce în mojarul flambat în prealabil, se adaugă restul de apă distilată în care s-a dizovlat acidul citric, se încorporează mucilagiul de metilceluloză și siropul, se omogenizează bine, se completează la greutatea de 60, expediindu-se în sticle colorate.

Suspensia conține 0,10 tetraciclină clorhidrat pe linguriță și în total conține 15 lingurițe. pH soluției este de 2,4—3.

Determinările conținutului în antibiotic au fost efectuate prin dozare microbiologică, folosind metoda difuzimetrică în plăci Petri cu dublu strat și cilindri de oțel, folosindu-se germeni test corespunzători. Ele au fost executate în Serviciul de cercetare al Fabricii de antibiotice din Iași, Laboratorul de bacteriologie.

Proba I destinată analizei, lucrată conform rețetei, în proporție de 0,50 clorhidrat de tetraciclină la 20 g soluție, a fost diluată pentru dozările microbiologice cu apă distilată la balon cotat de 100 ml. S-a împărțit în flacoanele *A* și *B*.

Soluția din flaconul *A* a fost păstrată la $+4°$ și la întuneric. Soluția din flaconul B a fost păstrată la 25—30° la întuneric. Cercetînd tabelul I, se constată o scădere mai accentuată a soluției din flaconul B în timp de 7 zile, de la 985 u./mg la 612 u./mg. Proba din flaconul A se conservă mai bine, păstrînd o activitate mai ridicată : 700 u./mg după 7 zile. Se remarcă faptul că în primele 3 zile antibioticul își păstrează în această formă o activitate apropiată de limitele indicate de terapeutică, cca. 900 u./mg. Faptul că activitatea antibioticului a fost urmărită la o concentrație mai mică decît a formei preparate inițial, prin diluția necesară dozărilor, a condus la urmărirea unei alte forme, care să păstreze concentrația în antibiotic identică cu forma de administrare.

Proba II s-a lucrat cu 2,5 g clorhidrat de tetraciclină, la 60 g soluție, și a fost diluată la balon cotat la 100 ml și repartizată în 3 flacoane : A, B, C.

Flaconul A s-a păstrat la $+4°$ și întuneric.

Data și numărul preparatului	Concentrația în u./total	Condiții de păstrare		
		+4° întuneric	20–30° întuneric	20–30° lumină
1	2	3	4	5
8.VII.1965 0,50g	1 : 200 = 450 000 u. la 100 ml	A	B	—
15.VII.1965	1 : 40 = 2 250 000 u.i. 2,50g = în 100 ml	A	B	C

Flaconul B s-a păstrat la 20—30° și întuneric.

Flaconul C s-a păstrat la 20—30° și lumină.

S-au făcut determinările conținutului în antibiotic chiar din ziua preparării și s-a urmărit la anumite intervale activitatea antibioticului în toate trei probele. Se constată că activitatea antibioticului în această concentrație este mai ridicată. De asemenea, se constată o influență a temperaturii și luminii asupra activității antibioticului. Soluția din flaconul A păstrat la rece și întuneric își menține titrul cel mai ridicat în antibiotic pe mg, iar preparatul din flaconul C, păstrat la lumină și temperatură ridicată, prezintă un titru mai scăzut în antibiotic pe mg.

Pentru a intui mai bine aceste rezultate, am întocmit un grafic cu dinamica inactivării (fig. 1).

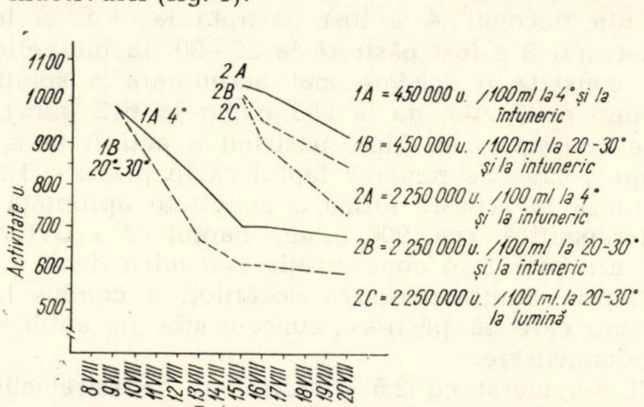


Fig. 1. — **Dinamica pierderii eficienței în timp în diferite condiții de păstrare a tetraciclinei.**

Tabelul 1

Probe cercetate	Dinamica de inactivare a preparatului cu clorhidrat de tetrciclină exprimat în u./mg					
	data					
	9.07.1965	13.07.1965	15.07.1965	16.07.1965	20.07.1965	22.07.1965
6	7	8	9	10	11	12
A	985 u./mg	808 u./mg	706 u./mg	700 u./mg	675 u./mg	
B	985 u./mg	674 u./mg	620 u./mg	617 u./mg	589 u./mg	
A	—	—	1 033 u./mg	1 020 u./mg	918 u./mg	
B			1 018 u./mg	950 u./mg	845 u./mg	
C			1 005 u./mg	900 u./mg	729 u./mg	

Preparatul s-a administrat în Clinica infantilă a Spitalului nr. 1 Iaşi, urmărindu-se toleranţa la administrare la cîţiva copii pînă la 3 ani.

Pentru posibilitatea verificării clince, ţinem să mulţumim Conf. M. Burdea şi dr. Aurelia Tudoranu, lector, pentru atenţia şi sprijinul acordat.

CONCLUZII

Suspensia cu clorhidrat de tetraciclină pulbere, preparată conform formulei propuse, este uşor realizabilă în orice oficină.

Suspensia cu clorhidrat de tetraciclină se poate administra sugarilor şi copiilor mici în locul tabletelor sau a pulberii de antibiotic prelucrate în acest scop.

Activitatea tetraciclinei clorhidrice este ridicată în prezenţa acidului citric la un pH 2,5—3,2 şi influenţată de concentraţii.

Tetraciclina bază trebuie preparată în suspensie la un pH apropiat de neutralitate 5—7, pentru a asigura stabilitatea şi activitatea.

Conservarea antibioticului în suspensie, aşa cum reiese din dozările microbiologice, se menţine la un titru mai ridicat la rece şi întuneric decît la temperatura obişnuită şi întuneric respectiv temperatura obişnuită şi lumină.

Rezultă o conservabilitate convenabilă la temperatura camerei şi întuneric timp de 48—72 de ore.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — *Apt. Delo,* 1962, nr. 6, p. 3—9.
2. CIORĂNESCU ECAT. — Medicamente de sinteză, p. 603.
3. OȚELEANU D., STĂNESCU V. — Prepararea medicamentelor în farmacie, Ed. medicală, Bucureşti, 1961, p. 303.
4. BALŞ M. G. — Antibioticele, Ed. medicală, Bucureşti, 1964, p. 235.
5. CASADIO S. — Tehnologia formelor farmaceutice, p. 691.
6. * * * — Farmacopeea U.S.P. XVI, p. 745—746.
7. HAGER — Handbuch der pharmazeutischen Praxis, vol. II, p. 630—639.
8. * * * — *Arzneimittel. Forsch.,* 1958, vol. 8, nr. 12, p. 755—758.
9. * * * — *J. Amer. pharm. Ass.,* 1957, vol. 18, nr. 11, p. 691.
10. * * * — *J. Amer. pharm. Ass.,* 1957, vol. 18, nr. 9, p. 654.

Articol intrat în redacție la 10.II.1966.

Indicele de clasificare: 615.779.93 Tetraciclina — 053.2

FARMACIA
vol. XIV, nr. 6, anul 1966

Aplicații analitice ale iodurii de piperazin-cadmiu

I. GRECU, ELENA CUREA, MARIA NEAMȚU

Lucrare efectuată la Facultatea de farmacie, Laboratorul de chimie anorganică, Cluj

În lucrări anterioare (1, 2, 3, 4) am arătat că piperazina sau hexahidropirazina, bază organică, care conține în moleculă doi atomi de azot cu cîte o pereche de electroni neparticipanți, formează cu unii ioni ai metalelor tranziționale Zn^{2+}, Cd^{2+}, Hg^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, în prezența unui exces de tiocianat de amoniu, combinații complexe de tipul: [Me (Pip)] $(SCN)_2$, unde Me = Cu^{2+}, Zn^{2+}, Cd^{2+}, Hg^{2+}, Co^{2+} și [Me (Pip)] $(SCN)_2$. Pip $(SCN)_2$ unde Me = Ni^{2+}, iar Pip = piperazină ($C_4H_{10}N_2$).

Deoarece adiția moleculelor față de același ion metalic poate depinde de natura anionului care poate favoriza sau defavoriza adiția și întrucît ionul I^-, alături de ionul SCN^-, favorizează în general această adiție, în cercetările noastre ne-am oprit și la studiul iodurilor metalice ale piperazinei.

Iodura de piperazin-cadmiu se prepară în felul următor: 1,33 g acetat de cadmiu (0,05 mol) se dizolvă în 30 ml apă distilată, sub agitare, se adaugă 3—3,5 g iodură de potasiu și se tratează sub agitare cu 40—50 ml soluție de piperazină 4%. Se formează un precipitat microcristalin alb, care după depunere se filtrează prin pîlnie Büchner, se aduce precipitatul de filtru cu apă de spălare care conține la 100 ml 0,20 g iodură de potasiu și 0,25 g hidrat de piperazină. Urmează apoi o spălare de 4—5 ori cu alcool care conține 0,25 g hidrat de piperazină, și 0,25 g iodură de potasiu, apoi de 3—5 ori cu aceeași soluție diluată 1:1 cu eter, apoi de 5—6 ori cu cîte 1 ml eter și uscare pe placă poroasă.

Iodura de piperazin-cadmiu este o pulbere microcristalină incoloră, stabilă la aer, greu solubilă în apă la rece, alcool, eter, cloroform, se dizolvă în acid clorhidric, amoniac şi piridină la cald.

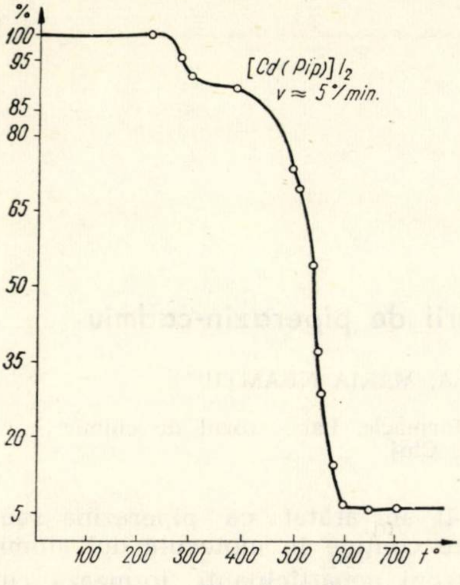


Fig. 1

La încălzire, termograma arată că complexul este stabil pînă la 230°. Între 230 şi 280° curba termogravimetrică prezintă o uşoară înclinare, care devine însemnată între 280 şi 300°. După această temperatură, apare o fază nouă de descompunere mai pronunţată între 450 şi 590°, care nu indică însă nici o combinaţie intermediară bine definită. Peste 590°, greutatea se menţine constantă, datorită formării oxidului de cadmiu.

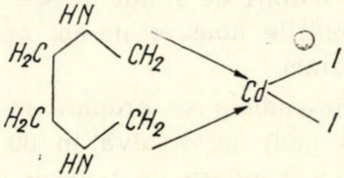
Formula substanţei a fost stabilită prin analiza precipitatului. Cadmiul s-a dozat sub formă de $CdNH_4PO_4 \cdot H_2O$, iodul sub formă de AgI, iar azotul prin micrometoda combustiei a lui Pregl.

$[Cd(C_4H_{10}N_2)]I_2$ (452,39 g).

Calculat %: Cd = 24,85; I = 56,10; N = 6,19;

Găsit %: Cd = 24,71; I = 56,02; N = 6,29.

Constituţia probabilă a complexului $[Cd(C_4H_{10}N_2)]I_2$ credem că poate fi reprezentată astfel:



Proprietăţile combinaţiei obţinute ne-au condus la stabilirea unei noi metode de dozare a cadmiului pe cale gravimetrică rapidă, prin cîntărirea directă a $[Cd(C_4H_{10}N_2)]I_2$ şi a unei metode complexometrice de dozare a piperazinei.

MODUL DE LUCRU

O cantitate exact cîntărită de acetat sau sulfat de cadmiu se dizolvă în 20—25 ml apă şi se adaugă 2 g iodură de potasiu şi apoi,

agitînd continuu, cca. 25 ml soluţie de hidrat de piperazină 4%. Precipitatul format se filtrează printr-un creuzet filtrant de porţelan A_2, B_2. C_2 sau sticlă G_4. Aducerea precipitatului în creuzet se face cu apă de spălare care conţine la 100 ml : 0,20 g Kl şi 0,25 g hidrat de piperazină ; se spală apoi de 4—5 ori cu cîte ml alcool de 96°, care conţine la 100 ml 0,25 g Kl şi 0,23 g hidrat de piperazină, apoi de 4—5 ori cu această soluţie alcoolică diluată 1 : 1 cu eter, după aceea de 4—6 ori cu cîte 1 ml eter. Se usucă la vid pînă la greutate constantă şi se cîntăreşte.

Ionii metalelor alcaline Co^{2+}, Ba^{2+}, Hg^{2+}, Bi^{3+} nu împiedică determinarea.

Factorul de transformare f = 0,248 48 log. f. = 1,395 30 este mai mic decît cel folosit la dozarea cadmiului sub formă de [Cd (Pip)] $(SCN)_2$.

Cîteva din rezultate obţinute sînt trecute în tabelul I.

Tabelul I

Numărul determinărilor	Cadmiu cîntărit (g)	[Cd(Pip)] I_3 cîntărit (g)	Cadmiu găsit (g)	Cadmiu găsit (%)	Eroare absolută faţă de X	Rezultatul calculului statistic matematic
1	0,043 26	0,173 38	0,043 08	99,57	+0,06	X=99,51%
2	0,051 21	0,204 64	0,050 85	99,30	−0,21	S_x=±0,085
3	0,054 270	0,217 700	0,054 09	99,67	+0,16	S=±0,29
4	0,056 821	0,227 48	0,565 13	99,46	−0,05	α=0,95
5	0,064 382	0,257 73	0,064 05	99,48	−0,03	A=99,51±
6	0,070 66	0,282 02	0,070 08	99,18	−0,33	0,19%
7	0,074 18	0,296 11	0,073 58	99,19	−0,32	
8	0,083 86	0,337 73	0,083 92	100,07	+0,56	
9	0,081 11	0,323 96	0,080 50	99,25	−0,26	
10	0,096 54	0,387 68	0,096 57	100,04	+0,53	
11	0,106 01	0,424 10	0.105 18	99,41	−0,10	
12	0,081 63	0,326 70	0,081 18	99,45	−0,06	

În cazul dozării hidratului de piperazină, substanţa exact cîntărită se dizolvă în cîţiva ml apă într-un balon cotat de 100 ml, se adaugă 5 g iodură de potasiu, apoi un exces cunoscut de acetat de cadmiu (0,1 M/cca. 50—70 ml), se completează cu apă la semn, se agită şi se lasă în repaus 10—15 minute. Se filtrează soluţia din balonul cotat într-o biuretă gradată uscată, aruncînd primii 10—15 ml ; următorii 25 ml se aduc într-un flacon de titrare, se adaugă 10 ml soluţie tampon amoniacală (13,5 g NH_4Cl în apă distilată + 88 ml amoniac concentrat şi se completează la 250 ml) şi cîteva mg negru de eriocrom T ca indicator şi se titrează excesul de acetat de cadmiu 0,1 m cu o soluţie de complexon III 0,1 n.

Un ml complexon III 0,1 n corespunde la 0,019 424 g hidrat de piperazină.

Cîteva din rezultatele obținute sînt trecute în tabelul II.

Tabelul II

Numărul determinărilor	Piperazină cîntărită (g)	Piperazină găsită (g)	Piperazină găsită (%)	Eroare față de X	Calculul statistic matematic
1	0,183 57	0,181 01	98,61	−0,46	X = 99,07 %
2	0,201 50	0,199 30	98,91	−0,16	$S_x = \pm 0{,}064$
3	0,230 68	0,229 00	99,27	+0,20	S = ±0,22
4	0,267 82	0,265 22	99,00	−0,07	
5	0,301 27	0,298 50	99,06	−0,01	α = 0,95
6	0,317 55	0,314 25	98,96	−0,11	A = 99,07±0,14 %
7	0,359 40	0,357 10	99,36	+0,29	
8	0,408 01	0,405 01	99,26	+0,19	
9	0,413 05	0,410 09	99,29	+0,22	
10	0,414 55	0,410 03	98,91	−0,16	
11	0,506 95	0,503 25	99,27	+0,20	
12	0,517 34	0,512 74	99,11	+0,04	

Media a trei determinări volumetrice pe același sort de hidrat de piperazină după metoda indicată de F.R.VII a fost de 98,87 %.

După F.R.VII, piperazina trebuie să conțină cel puțin 97 % $C_4H_{10}N_2$.

Metoda poate fi folosită și la determinarea hidratului de piperazină din siropuri medicamentoase.

CONCLUZII

S-a preparat, analizat și descris o nouă combinație complexă cadmiupiperaziniodură, care a fost folosită la dozarea gravimetrică rapidă a cadmiului și la dozarea complexometrică indirectă a hidratului de piperazină.

Metodele propuse sînt ușor de efectuat, suficient de exacte și folosesc reactivi accesibili.

BIBLIOGRAFIE

1. GRECU I. — *Farmacia (Buc.)*, 1960, nr. 3, p. 261.
2. GRECU I. — *Revista de chimie*, 1960, vol. 11, nr. 12, p. 714.
3. GRECU I., CUREA E. — *Farmacia (Buc.)*, 1960, nr. 9, p. 625.
4. GRECU I., CUREA E., PITIȘ M. — *Stud. Cercet. Chimie (Cluj)*, 1962, nr. 13, p. 135.

Articol intrat în redacție la 20.XII.1965.

Indicele de clasificare : 615.711.481 : 615.731.5

RÉSUMÉ

I. Grecou, Elena Courea, Maria Neamţu — APPLICATIONS ANALYTIQUES DE L'IODURE DE PIPÉRAZINE-CADMIUM

On décrit une nouvelle méthode gravimétrique et complexonométrique indirecte pour la détermination de l'hydrate de pipérazine tel quel ou inclu dans les sirops médicamenteux. La méthode est fondée sur la formation d'une nouvelle combinaison complexe : l'iodure de pipérazine-cadmium (II) $[Cd(C_4H_{10}N_2)]I_2$. On souligne que cette méthode de détermination est facilement réalisable et suffisamment exacte ; elle ne réclame que des réactifs accessibles à tout laboratoire.

ZUSAMMENFASSUNG

I. Grecu, Elena Curea, Maria Neamţu — ANALYTISCHE ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN VON PIPERAZIN-CADMIUMJODID

Es wird ein neues gravimetrisches und indirekt komplexonometrisches Verfahren zur Bestimmung von Piperazinhydrat als solches und in Arzneisirupen beschrieben. Das Verfahren beruht auf der Bildung einer neuen komplexen Verbindung, nämlich von Piperazin-Cadmiumjodid (II) $[Cd(C_4H_{10}N_2)]I_2$. Es wird betont, daß dieses Bestimmungsverfahren leicht durchführbar und hinreichend genau ist und blos Reagenzien erfordert, die sich jedes Labor leicht beschaffen kann.

SUMMARY

I. Grecu, Elena Curea, Maria Neamţu — ANALYTICAL APPLICATIONS OF CADMIUM-PIPERAZINE IODIDE

A new gravimetric and complexonometric indirect method is described for the estimation of piperazine hydroxyde as such or in medicinal preparations. The method is based on the formation of a new complex combination : cadmium-piperazine iodide (II) $[Cd(C_4H_{10}N_2)]$ I_2. The authors stress the fact that this method of estimation is easy to carry out, sufficiently accurate and employs reactants which are accesible to every laboratory.

РЕЗЮМЕ

И. Греку, Елена Куря, Мария Нямцу — ПРИМЕНЕНИЕ ЙОДИСТОГО ПИПЕРАЗИН-КАДМИЯ ДЛЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ РАБОТ

Оптисывается новый гравиметрический и вместе с тем косвенный комплексометрический метод количественного определения гидрата пиперазина per se или же в лекарственных сиропах. Метод основывается на образовании новой сложной химической комбинации: йодистый пиперазин кадмия (II). $[Cd\ (C_4H_{10}N_2)]$ I_2. Подчеркивается, что этот метод количественного определения легко осуществляется, он является достаточно точным и требует применения реактивов, доступных для любой лаборатории.

RECENZIE

PHISICAL AND TECHNICAL PHARMACY

Lucrarea este apărută în editura Mc Graw-Hill, New York în 1963 şi are 740 pagini şi numeroase tabele şi scheme. Volumul este apărut sub egida unor personalităţi americane din învăţămîntul farmaceutic profesorii Henry M. Burlage, Charles O. Lee şi L. Wait Rising.

Materialul cuprinde 17 capitole care se referă la o serie de principii din matematică, fizică şi chimie care îşi găsesc aplicare în procedeele, metodele şi tehnologia farmaceutică modernă.

Primul capitol despre metodologie dă o serie de date necesare cunoaşterii unităţilor şi instrumentelor de măsură folosite în farmacie şi în industrie. Urmează un capitol referitor la cunoştinţele matematice necesare calculului.

Capitolele 3, 4, 5, 6 şi 7 prezintă o serie de probleme de chimie fizică aplicate la tehnologia preparării medicamentelor privind noţiunea de termodinamică, proprietăţile fizice şi structura materiei şi despre solubilitate şi soluţii de neelectroliţi. Capitolele 8—14 dezvoltă principalele forme farmaceutice soluţii extractive, dispersii farmaceutice în general, suspensii, emulsii, forme semisolide. La aceste capitole sînt prezentate o serie de probleme teoretice privitoare la extracţie, fenomene de suprafaţă, adsorbţia, proprietăţile coloizilor, reologia, stabilitatea suspensiilor, H.L.B.-ul substanţelor tensioactive etc.

Al 15-lea capitol dezvoltă stabilitatea substanţelor şi preparatelor farmaceutice în funcţie de condiţiile care influenţează conservarea. Capitolul al 16-lea cuprinde tratarea unor adjuvanţi folosiţi la prepararea formelor farmaceutice cum sînt, coloranţi, uleiuri şi substanţe volatile, corectori de gust, materiale de ambalaj. Ultimul capitol, al 17-lea descrie aplicarea izotopilor radioactivi în farmacie.

În cursul tratării se dau numeroase exemple de preparate farmaceutice în special cele înscrise în farmacopeea americană.

Lucrarea este alcătuită în scop didactic, fiind destinată studenţilor de la Facultatea de farmacie pentru cursul de Fizică farmaceutică şi tehnică farmaceutică care reprezintă un fel de introducere pentru materiile de specialitate care predau cunoştinţele necesare preparării medicamentelor în farmacie şi industrie. De aceea la fiecare capitol sînt date o serie de întrebări recapitulative care sînt de folos pentru sistematizarea materialului.

Alcătuit pe baza unei largi documentări din ştiinţele farmaceutice sau dintr-o serie de discipline de graniţă, volumul se distinge printr-un înalt nivel de tratare, printr-o expunere clară şi concisă.

V. Stănescu

FARMACIA
vol. XIV, nr. 6, anul 1966

Contribuţii la cunoaşterea acţiunii antibiotice a extractelor obţinute din diferite specii de *Lysimachia*

I. FÜZI, G. RÁCZ, I. PAPP, L. DOMOKOS
Lucrare efectuată la Facultatea de farmacie, Tîrgu Mureş

Într-o lucrare anterioară (3) am descris acţiunea antibiotică a extractelor obţinute din părţile aeriene ale plantei *Lysimachia nummularia.* L., larg utilizată în medicina populară. În diluţia finală de 0,33% (drog/mediu de cultură), extractele au inhibat complet dezvoltarea culturilor de *Staphylococcus aureus haemolyticus, Streptococcus pyogenes haemolyticus* şi *Pseudomonas aeruginosa*, în concentraţii mai mari acţionînd şi asupra altor microorganisme.

Genul *Lysimachia (familia Primulaceae)* este reprezentat în flora noastră spontană de cinci specii, dintre care *Lysimachia nummularia* L., *L. Punctata* L. şi *L. vulgaris* L. sînt răspîndite în întreaga ţară (4). După ce am stabilit că extractele obţinute din părţile aeriene de *L. nummularia* L. prezintă o pronunţată acţiune antimicrobiană, ne-am propus, în continuare, să urmărim pe de o parte efectul antibacterian al extractelor obţinute din celelalte două specii frecvente la noi, pe de altă parte, să cunoaştem cum este repartizată această acţiune pe organele plantei. Din cercetările lui Hasegawa şi colab. (2), se ştie că unii reprezentanţi ai acestui gen, şi anume *Lysimachia acroadenia* Maxim, *L. fortunei* Maxim şi *L. japonica* Thunb prezintă o slabă acţiune antibacteriană, fapt care ne-a permis să presupunem că un studiu comparativ referitor la speciile noastre indigene merită atenţie.

Ne exprimăm mulţumirile noastre Disciplinei de microbiologie (conducător conf. dr. László Ioan) pentru valorosul ajutor primit în efectuarea determinărilor microbiologice.

Material şi metodă. Părţile aeriene ale celor trei specii de *Lysimachia* au fost recoltate din Grădina botanică a I.M.F. Tîrgu Mureş şi din împrejurimile oraşului. Obţinerea extractelor şi determinarea antibiogramelor sînt descrise în lucrarea noastră anterioară (3). Suşa de *Staphylococcus aureus haemolyticus* şi *Streptococcus pyogenes* au provenit din material clinic, iar *Salmonella suipestifer* şi *Salmonella pullorum* au fost obţinute de la Laboratorul veterinar din localitate.

Ne-am limitat la procedeul difuzimetric, pentru a putea compara acțiunea unui număr corespunzător de mare de extracte și cunoscînd, din cercetările publicate anterior, valorile obținute prin procedeul diluțiilor în medii lichide și solide. Diametrul zonei de inhibiție, exprimat în milimetri, care reprezintă media celor două determinări, este cuprins în tabelul I.

DISCUTAREA REZULTATELOR

Din numărul total de 17 tulpini bacteriene, 13 au fost sensibile față de diferitele extracte de *Lysimachia nummularia*, 6 față de extractele de *L. punctata* și 10 față de cele obținute din *L. vulgaris*. Această constatare confirmă, o dată în plus, valoarea constatărilor empirice din medicina populară, specia *L. nummularia* fiind în primul rînd utilizată, mai rar *L. vulgaris* (1), pe cînd asupra întrebuințării speciei *L. punctata* nu am găsit date privind aplicarea în scopuri medicinale. Este de remarcat, de asemenea, acțiunea antibiotică selectivă a extractelor obținute de la cele trei specii de *Lysimachia*. Astfel nu au fost sensibile față de aceste extracte sușele de *Salmonella typhimurium, Shigella flexneri, Shigella sonnei* și *Vibrio metchnikovii*. Pe de altă parte, în toate cazurile s-a manifestat o acțiune antibiotică față de sușele de *Salmonella Ballerup* (cu excepția extractelor din tulpinile de *L. vulgaris). Salmonella pullorum, Salmonella choleraesuis* (cu excepția extractelor din tulpinile de *L. punctata), Proteus vulgaris, Staphylococcus aureus haemolyticus* și *Streptococcus pyogenes*. Aceste rezultate indică posibilitatea unei utilizări în medicina umană și cea veterinară.

În ceea ce privește acțiunea extractelor în funcție de organul vegetal, aproape fără excepție, frunzele s-au dovedit a fi cele mai active, urmînd florile. Tulpinile prezintă cel mai redus efect antibiotic, ceea ce rezultă atît din diametrul zonelor de inhibiție, cît și din lipsa de acțiune în cazul unor sușe sensibile față de extractele obținute din celelalte organe (de exemplu, *Escheria coli*).

CONCLUZII

Dintre cele trei specii de *Lysimachia* frecvente în flora noastră, cel mai larg spectru antibiotic a fost înregistrat în cazul extractelor de *L. nummularia*; au inhibat dezvoltarea a 13 microorganisme din totalul de 17 sușe studiate *(Salmonella Ballerup, Salmonella pullorum, Salmonella typi, Salmonella enteritidis, Salmonella suipestifer, Shigella boydii, Shigella schmitzii, Pseudomonas aeruginosa, Proteus morganii, Proteus vulgaris, Staphylococcus aureus haemolyticus, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli* 0/125). Urmează extractele de *L. vulgaris* cu 10 sușe sensibile *(Salmonella Ballerup, Salmonella pullorum, Salmonella typhi, Salmonella suipestifer, Pseudomonas aeruginosa, Proteus morganii, Proteus vulgaris, Staphylococcus aureus haemolyticus, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli* 0/125), cel mai redus efect observîndu-se la extractele de *L. punctata* cu 6 sușe sensibile *(Salmonella Ballerup, Salmonella pullorum, Proteus vulgaris, Staphylococcus aureus haemolyticus, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli 0/125).*

Tabelul I

Nr. crt.	Denumirea microorganismelor	Numărul germenilor în 0,1 ml suspensie (diluţie 1:100)	Diametrul zonei de inhibiţie (mm)																
			Lysimachia nummularia			*Lysimachia punctata*			*Lysimachia vulgaris*			Antibiograma							
			T.	Fr.	Fl.	T.	Fr.	Fl.	T.	Fr.	Fl.	A.	C.	S.	Pl.	Tc.	E.	N.	Tn.
1	*Salmonella Ballerup*	780 961	25	37	33	20	27	24	Ø	21	19	18	21	23	16	17	10	26	22
2	*Salmonella gallinarum pullorum*	1 120 240	21	32	30	16	28	22	12	16	20	Ø	18	15	17	19	11	22	16
3	*Salmonella typhi*	1 240 380	19	29	23	Ø	Ø	Ø	16	25	21	22	33	22	18	28	13	30	28
4	*Salmonella enteritidis*	1 351 840	10	15	14	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	28	24	15	18	Ø	28	21
5	*Salmonella typhimurium*	1 542 210	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	20	27	25	18	19	Ø	25	21
6	*Salmonella choleraesuis*	1 260 940	10	25	21	Ø	Ø	Ø	19	32	26	15	33	15	17	22	Ø	28	22
7	*Shigella boydii*	812 114	Ø	27	19	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	26	27	25	14	22	23	26	22
8	*Shigella schmitzii*	721 812	15	20	16	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	22	26	22	16	28	22	30	21
9	*Shigella flexneri* tip 2 a	840 471	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	23	25	24	12	22	24	31	22
10	*Shigella sonnei*	713 620	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	22	30	22	11	22	22	28	22
11	*Pseudomonas aeruginosa*	1 360 510	19	29	26	Ø	Ø	Ø	20	42	31	Ø	10	10	17	Ø	Ø	20	Ø
12	*Proteus morganii*	618 771	17	22	18	Ø	Ø	Ø	21	39	35	Ø	14	Ø	Ø	Ø	Ø	28	Ø
13	*Proteus vulgaris*	560 215	20	35	24	17	21	20	10	18	20	Ø	16	Ø	10	Ø	Ø	21	Ø
14	*Staphyloccocus pyogenes aureus*	942 310	22	28	29	19	25	25	22	27	30	22	27	26	11	19	20	23	24
15	*Streptococcus pyogenes*	621 100	26	37	30	23	30	26	24	28	33	Ø	10	15	Ø	18	Ø	20	22
16	*Escherichia coli* $O_{125}:B_{15}$	751 560	Ø	27	21	Ø	25	20	Ø	21	18	Ø	28	Ø	16	Ø	Ø	28	Ø
17	*Vibrio metchnikovii*	650 310	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	20	32	25	11	25	26	27	25

T. = extract fluid (1 1) obţinut din tulpină.
Fr. = extract fluid (1 : 1) obţinut din frunze.
Fl. = extract fluid (1 : 1) obţinut din flori

A. = Aureomicină.
C. = Clorocid.
S. = Streptomicină.

Pl. = Polimixină.
Tc. = Tetracină.
E. = Eritromicină.

N. = Neomicină.
Tm. = Teramicină.

BIBLIOGRAFIE

1. FOURNIER P. — Plantes médicinales et vénéneuses, vol. II, Ed. Lechevalier, Paris, 1948, p. 465.
2. HASEGAWA SH., TANABE SH., SHIOZAWA F., NAKAGAKI H. — *Japan J. exp. Med.*, 1958, vol. 28, nr. 3, p. 139.
3. RÁCZ G., FÜZI I., DOMOKOS L. — *Rev. med. (Tîrgu Mureş)*. 1962.
4. *** — Flora Republicii Populare Române, vol. VII, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1960, p. 42.

Articol intrat în redacţie la 10.XII.1965.

Indicele de clasificare: 615.32 Lysimachia — 017.799.3

RECENZIE

LLOYDIA

vol. 28, nr. 1, 2, 3 şi 4, 1965

În cadrul schimbărilor de publicaţii Societatea de Farmacie primeşte periodicul Lloydia publicat de Librăria şi muzeul Lloyd şi Societatea americană de farmacognozie. Cele 4 apariţii din anul 1965 care au un total de 266 de pagini cuprind peste 40 de lucrări din domeniul Farmacognoziei.

Numeroase articole se referă la studiul alcaloizilor. Astfel sînt prezentate cercetări privind alcaloizii din: Boletacee, *Datura Callus* şi *Datura metel, Heimia salicifolia*, Menispermacee, *Alangium lamarckii, Doryphora sassafras, Catharanthus pusillus* etc.

Studiile filogenetice ale genului *Ptelea* şi studiile asupra plantelor din Havai, prezintă concluzii foarte interesante. Unele lucrări prezintă rezultatele unor cercetări a uleiurilor volatile din plante. De o valoare practică deosebită este ampla lucrare a lui T. I. Betts despre conservarea Digitalei.

Numărul 4 este consacrat în întregime chemotaxonomiei şi prezintă un referat general al prof. R. Hegnauer ţinut la simpozionul cu această temă în 1965 la Kingston, Rode Island împreună cu o serie de lucrări în acelaşi domeniu susţinute cu aceeaşi ocazie. Lucrările publicate în revista Lloydia se remarcă prin conţinutul lor deosebit de interesant, un înalt nivel de tratare şi prezentare.

V. Stănescu

FARMACIA
vol. XIV, nr. 6, anul 1966

Simplificarea calculelor necesare izotonizării soluţiilor injectabile prin folosirea nomogramelor

ELENA SURDEANU, S. FREUND

Lucrare efectuată la I.M.F., Iaşi şi Institutul de igienă, Iaşi

Una din condiţiile ce trebuie îndeplinite în prepararea soluţiilor injectabile, pentru a fi bine tolerate de organism, este izotonizarea, care le asigură o concentraţie moleculară şi o presiune osmotică egală cu a sîngelui. O astfel de soluţie administrată intramuscular sau intravenos nu produce perturbări fiziologice. La injectarea intramusculară a soluţiilor hipotonice celulele scăldate de această soluţie devin turgescente prin pătrunderea lichidului injectat în celulă, spre a restabili echilibrul osmotic. Acesta produce mărirea volumului protoplasmei şi extinderea membranei celulare. Tensiunea la care este supusă membrana celulară se traduce printr-o senzaţie de durere la locul injectării şi chiar la ruperea membranei, producînd astfel plasmoliza. Introducînd intramuscular o soluţie hipertonică, celulele care vor acţiona în acest lichid se vor deshidrata, cedînd apa celulară spre a restabili echilibrul osmotic. Protoplasma celulară îşi va micşora volumul, se va desprinde de pe membrana celulară, aceasta luînd un aspect crenelat. Celulele se deformează, îşi modifică permeabilitatea şi devin extrem de fragile. Administrarea intravenoasă de soluţii hipertonice provoacă la şoareci şi pisică o hipotensiune manifestată chiar la cantităţi mici (1). În afară de aceasta, efectul osmotic al unei substanţe asupra hematiei depinde de concentraţia şi de penetraţia sa, prin faptul că poate ataca integritatea membranei globulare (2, 3). Pentru acest motiv, soluţiile hipotonice se izotonizează prin adaos de clorură de sodiu sau glucoză.

Pentru calcularea izotonizării F.R. VIII foloseşte ecuaţia De Wriess, în care se află introdus ca factor *i* valoarea coeficienţilor de disociere stabiliţi prin experienţe asupra plasmolizei pentru electroliţi. Aceşti coeficienţi sînt :

1 pentru substanţe care nu disociază în ioni ;
1,5 pentru substanţe care disociază în 2 ioni ;
2 pentru substanţe care disociază în 3 ioni ;
2,5 pentru substanţe care disociază în 4 ioni.

La stabilirea ecuaţiei s-a luat ca bază concentraţia molară a clorurii de sodiu echivalentă soluţiei izotonice cu serul sanguin şi corespunzătoare la 9‰.

$$8{,}99 : 58{,}45 = 0{,}153\,8.$$

Considerînd disocierea în ioni corespunzătoare clorurii de sodiu ca fiind egală cu 1,5, s-a luat ca bază de calcul molaritatea 0,230 8 rezultată din :

$$0{,}153\,8 \times 1{,}5 = 0{,}230\,8.$$

Pentru stabilirea cantității de substanță în grame, care să dea 1 000 ml soluție izotonică, se aplică ecuația:

$$G = \frac{0{,}230\,8 \times m}{i}$$

m = greutatea moleculară a substanței respective;
i = coeficientul de disociere a substanței;
G = cantitatea de substanță în grame, care să dea 1 000 ml soluție izotonică.

Pentru izotonizarea unei soluții injectabile hipotonice cu o singură componentă, ecuația De Wriess devine:

$$G = \frac{0{,}230\,8 - \frac{c}{m}i}{i'}\,m'$$

în care:

c = concentrația substanței care se află în soluția de izotonizat, exprimată în g‰ ml;
m = greutatea moleculară a substanței din soluția de izotonizat;
i = coeficientul de disociere a substanței de izotonizat;
m' = greutatea moleculară a substanței cu care se face izotonizarea;
i' = coeficientul de disociere a substanței cu care se face izotonizarea.

De exemplu, este necesară izotonizarea unei soluții de clorhidrat de morfină 20‰ cu clorura de sodiu:

$$G = \frac{0{,}230\,8 - \frac{20}{375{,}85} \times 1{,}5}{1{,}5} \times 58{,}45 = 5{,}88\ \text{NaCl}.$$

Se vede din formulă numărul mare de operații aritmetice pe care trebuie să le executăm pentru a afla cantitatea de NaCl necesară izotonizării soluției. Folosirea unei nomograme cu ajutorul căreia să se poată calcula ușor și fără eventuale erori de calcul cantitatea de substanță necesară izotonizării unei soluții injectabile vine în sprijinul farmacistului, în special în spitale, unde prescrierea soluțiilor injectabile se face pe scară largă. Substanțele folosite pentru izotonizare trebuie astfel alese, încît să nu reacționeze cu substanțele active din soluție, să nu modifice pH soluției și să nu influențeze conservarea. Deoarece în practică se folosesc aproape exclusiv glucoză sau clorură de sodiu, nomogramele s-au construit numai pentru aceste substanțe.

Descrierea nomogramei pentru soluții cu o singură substanță activă

Nomograma de față (fig. 1) conține numai o variabilă dependentă și trei independente. Dispare coeficientul de disociere și greutatea moleculară a glucozei, respectiv a clorurii de sodiu, care rămîn constante. Pe același desen s-a întrunit atît nomograma pentru glucoză, cît și aceea pentru clorură de sodiu, ambele nomograme avînd scara mută comună. Fiecare nomogramă se compune din trei suporturi: I, II, III. Pe suportul I se găsesc două scări logaritmice: scara A, corespunzătoare greutății moleculare și scara D, corespunzătoare coeficientului de disociere a substanței de izotonizat. Pe suportul II sînt de asemenea două scări logaritmice, din care scara B corespunde concentrației în g‰ a soluției de izotonizat și pe scara E se găsește cantitatea de substanțe în grame cu care se face izotonizarea unui litru de soluție. Suportul III are o scară mută C,

care serveşte pentru fixarea punctului de intersecţie. Toate scările sînt logaritmice, drepte, paralele şi verticale. Nomograma pentru clorură de sodiu este identică cu cea pentru glucoză şi scările au aceeaşi denumire. Scara mută este comună la ambele nomograme.

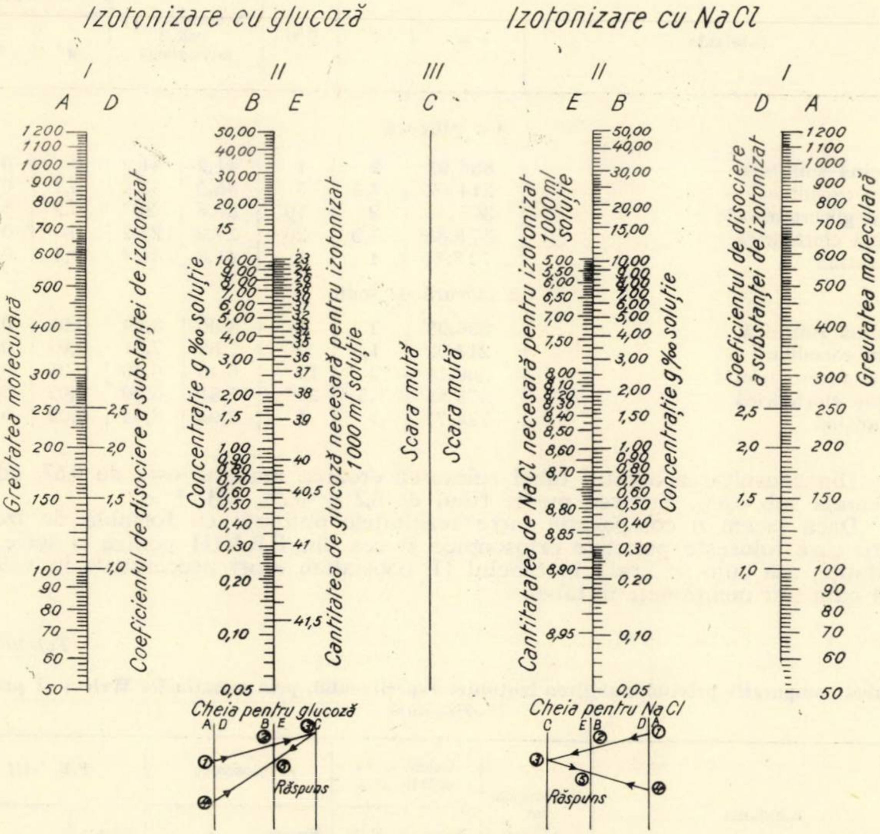


Fig. 1. — Nomogramă pentru izotonizarea soluţiilor injectabile.

FOLOSIREA NOMOGRAMEI

Pe scara A se caută greutatea moleculară a substanţei de izotonizat şi se fixează punctul (de exemplu, cu un ac). Pe scara B căutăm concentraţia substanţei de izotonizat. Unim aceste două puncte cu o linie dreaptă pe care o prelungim pînă la intersecţia cu scara mută C şi fixăm acest punct. Pe scara D căutăm punctul corespunzător coeficientului de disociere a substanţei de izotonizat, pe care-l legăm cu o linie dreaptă cu punctul fixat anterior pe scara mută. Intersecţia acestei linii cu scara E ne dă cantitatea de glucoză, respectiv de clorură de sodiu necesară izotonizării unui litru de soluţie. Pe nomogramă partea stîngă este pentru glucoză şi partea dreaptă pentru clorura de sodiu. Pentru a reaminti succesiunea operaţiilor pe nomogramă, sînt desenate cîte o cheie.

Pentru a aprecia exactitatea datelor rezultatelor de nomogramă, s-au calculat cu indicaţiile de mai sus izotonizarea a 5 substanţe în soluţie, atît cu glucoză, cît şi cu clorură de sodiu, iar rezultatele sînt redate în tabelul I.

Tabelul I

Tabel de comparaţie a rezultatelor obţinute prin calcul direct şi prin nomogramă pentru izotonizare cu glucoză şi clorură de sodiu

Substanţa	*m*	*i*	$c^0/_{00}$	Necesarul $g^0/_{00}$ calcul	nomogramă	Diferenţa g	%
			Cu glucoză				
Stricnină sulfufică	856,93	2	1	41,2	41,2	0	0
Natriu cacodilic	214,02	1,5	5	35,3	35,4	0,1	0,28
Natriu glicerofosforic	306,14	2	10	39,8	30	0,2	0,67
Morfină clorhidrică	375,85	1,5	20	27,2	27,2	0	0
Strofantină	728,77	1	1	41,3	41,4	0,1	0,24
			Cu clorură de sodiu				
Stricnină sulfurică	856,93	2	1	8,90	8,89	0,01	0,11
Natriu cacodilic	214,02	1,5	5	7,63	7,61	0,02	0,26
Natriu glicerofosforic	306,14	2	10	6,45	6,46	0,01	0,15
Morfină clorhidrică	375,85	1,5	20	5,88	5,90	0,02	0,34
Strofantină	728,77	1	1	8,94	8,94	0,00	0

Din consultarea acestui tabel reiese că eroarea maximă este de 0,67, adică totdeauna sub 0,8%. Eroarea medie fiind de 0,2 $\pm$ 0,2% (M $\pm$ σ).

Dacă facem o comparaţie între rezultatele obţinute cu formula de izotonizare care foloseşte punctele crioscopice şi cea din F.R.VIII pentru o serie de substanţe, aşa cum se arată în tabelul II, constatăm erori procentuale în valori, după cum sînt menţionate în tabel.

Tabelul II

Tabel comparativ privind stabilirea izotoniei experimental, prin ecuaţia De Wriess şi prin crioscopie

Substanţa	Experimental ($g^0/_{00}$)	Calcul după ecuaţie $g^0/_{00}$ Crioscopic	F.R. VIII	Crioscopie Eroare (%)	Δ^2	F.R. VIII Eroare %	Δ^2
Azotat de Ag	29,00	27,04	26,14	−7,0	49,00	9,85	97,02
Azotat de sodiu	13,80	13,20	13,08	−4,3	18,49	5,21	27,14
Bicarbonat de sodiu	14,00	13,90	12,93	−0,7	0,49	7,65	58,52
Cocaină clorhidrică	60,00	63,30	52,29	+5,5	30,25	12,20	148,84
Pilocarpină clorhidrică	44,80	40,80	37,65	−8,9	79,21	15,99	255,68
Clorură de calciu	23,60	25,00	25,28	+5,9	34,81	7,13	50,84
Clorură de sodiu	9,00	9,00	8,99	0	0	0,11	0,01
Clorură de potasiu	12,22	11,90	11,47	−2,6	6,76	6,14	37,70
Glucoză	44,00	50,50	41,58	+13,6	184,96	5,50	30,25
Iodură de sodiu	24,60	23,70	23,07	−3,7	13,69	6,23	38,81
Sulfat de atropină	75,67	88,50	80,18	+17,0	289,00	5,88	34,57
Sulfat de magneziu	38,00	37,50	37,93	−1,3	1,69	5,06	25,60
Sulfat de sodiu	41,00	39,50	37,18	−3,7	*13,69*	9,30	*86,49*
					722,04		891,47
					$\sqrt{60,17}$		$\sqrt{74,29}$
					$\pm$7,76		$\pm$8,62

σ $\pm$ 7,76 abaterea metodei crioscopice
σ $\pm$ 8,62 abaterea metodei prin ecuaţia De Wriess (F.R. VIII).

Prin aceasta se demonstrează că metoda F.R.VIII este cel puţin echivalentă cu cea crioscopică, însă pare a fi ceva mai precisă, avînd o abatere medie de 7,8% faţă de determinarea experimentală, pe cînd cea crioscopică de 8,3%, deci ceva mai mare. Metoda F.R.VIII fiind cea oficială, nomograma s-a construit pentru ea. Diferenţele de izotonie între soluţia injectabilă izotonizată şi serul

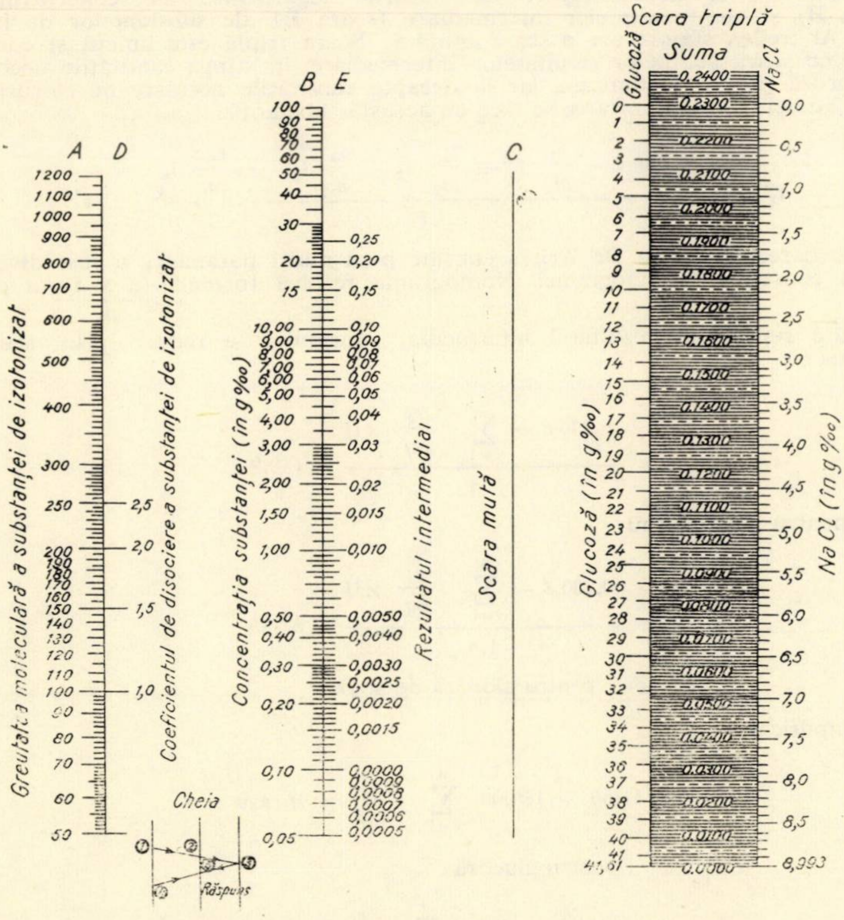


Fig. 2. — Nomogramă pentru izotonizarea soluţiilor injectabile cu mai multe componente.

sanguin provin şi din faptul că punctul crioscopic al serului sanguin variază între limite destul de largi şi anume între —0,51 şi —0,63°, adică în cel mai rău caz cu 23,5%. Necunoscînd exact punctul crioscopic al serului sanguin, care variază de la individ la individ, izotonizarea perfectă nu poate fi atinsă cu nici un fel de calcul. Practic, s-a dovedit însă că abaterile inerente de la izotonizarea perfectă nu sînt periculoase, deoarece sînt destul de mici pentru a nu provoca accidente. Din tabelul II reiese că eroarea de 7—8% este cea comisă în mod curent. Nomograma, dînd o eroare faţă de calculul aritmetic de sub 0,8%, se încadrează cu prisosinţă în precizia metodei şi poate înlocui totdeauna metoda complicată şi laborioasă a calculului direct.

În cazul cînd soluţia injectabilă cuprinde mai multe componente, se calculează cu nomograma din fig. 2, care rezolvă această situaţie.

DESCRIEREA NOMOGRAMEI

Nomograma se compune din trei suporturi rectilinii şi paralele şi o scară triplă. Pe primul suport sînt aşezate scările logaritmice ale greutăţilor moleculare (scara A) şi ale coeficienţilor de disociere (scara D) ale substanţelor de izotonizat. Pe al doilea suport sînt scările logaritmice ale concentraţiilor (scara B) şi ale rezultatelor intermediare (scara E) ale substanţelor de izotonizat. Al treilea suport are o scară mută C. Scara triplă este liniară şi conţine la mijloc scara semnelor rezultatelor intermediare, la stînga cantităţile necesare de glucoză pentru izotonizare, iar la dreapta cantităţile necesare de clorură de sodiu, atunci cînd izotonizarea se face cu această substanţă.

$$G = \frac{0{,}230\,8 - \frac{c_1}{m_1} i_1 + \frac{c_2}{m_2} i_2 + \frac{c_3}{m_3} i_3 \cdots \frac{c_n}{m_n} i_n}{i'} \times m'$$

Deoarece formula De Wriess conţine prea mulţi parametri, a fost divizată pentru construcţia nomogramei. Nomograma rezolvă formula $\frac{(\mathbf{c} \times \mathbf{i})}{m}$, a cărei rezolvare reprezintă rezultatul intermediar; formula se reduce prin aceasta la forma:

$$\frac{0{,}230\,8 - \sum_{j=1}^{n} \frac{c_j}{mj} \times ij}{1} \times 180{,}9$$

pentru glucoză sau

$$\frac{0{,}230\,8 - \sum_{j=l}^{n} \frac{c_j}{mj} \times ij}{1{,}5} \times 58{,}45$$

pentru clorură de sodiu

sau simplificat

$$41{,}56 - 180{,}09 \sum_{j=1}^{n} \frac{c_j}{mj} \times ij \quad \text{sau}$$

pentru glucoză

$$8{,}993\,5 - 38{,}97 \sum_{j=1}^{n} \frac{c_j}{mj}$$

pentru clorură de sodiu

a căror rezolvare o dă scara triplă.

FOLOSIREA NOMOGRAMEI

Pe scara A stabilim punctul corespunzător greutăţii moleculare a primei substanţe active din compoziţia soluţiei. Pe scara B stabilim punctul corespunzător concentraţiei în grame la 1 000 ml a acestei substanţe. Unim aceste două puncte printr-o linie dreaptă pe care o prelungim pînă întîlneşte scara C şi însemnăm acest punct. Pe scara D căutăm punctul care corespunde disocierii substanţei de izotonizat şi-l unim printr-o linie dreaptă cu punctul de pe scara mută. Intersecţia acestei linii cu scara E ne va da un rezultat intermediar pe care-l notăm. Procedăm la fel cu substanţa a doua din soluţie şi notăm rezul-

tatul intermediar. În mod asemănător procedăm pe rînd cu toate substanțele ce compun soluția injectabilă. Adunăm toate rezultatele intermediare și cu suma lor intrăm în scara triplă la mijloc, adică căutăm linia orizontală care corespunde acestei sume. În partea stîngă, la exteriorul scării, în dreptul sumei, citim cantitatea de glucoză necesară izotonizării a 1 000 ml soluție, iar în partea dreaptă exterioară, citim cantitatea de clorură de sodiu necesară pentru aceeași izotonizare. Alegerea glucozei sau a clorurii de sodiu se face dependent de componentele soluției. Nomograma ne dă cantitățile necesare pentru oricare din cele două substanțe izotonizante.

Exemplu :

Na glicerofosforic	10 g
Na cacodilic	5 g
Stricnină sulfurică	1 g
Acid citric	1 g
Glucoză	*q.s.*
Apă distilată	*q.s.ad.* 1 000 ml

Greutățile moleculare și coeficienții de disociere ale substanțelor vor fi :

	m	*i*
Pentru Na glicerofosforic	306,14	2
„ Na cacodilic	214,00	1,5
„ stricnină sulfurică	856,53	2
„ acid citric	210,14	2,5

Concentrațiile sînt cele din rețetă. Căutăm pe scara A punctul corespunzător lui 306,14. Căutăm pe scara B punctul corespunzător lui 10. Obținem punctul de pe scara mută C. Căutăm pe scara D coeficientul de disociere 2 care, legat cu punctul de pe scara C, ne permite citirea pe scara E a rezultatului intermediar 0,065 0 pe care-l notăm. Repetăm cu Na cacodilic și obținem rezultatul intermediar 0,035 0. La fel pentru stricnină sulfurică obținem 0,002 3 și pentru acid citric 0,012 0. Adunăm rezultatele intermediare :
0,065 0 + 0,035 0 + 0,002 3 + 0,012 0 = 0,114 3, care pe scara triplă ne dă 21 g glucoză sau 4,52 g clorură de sodiu. Calculul direct ne dă 20,95 pentru glucoză, deci diferența de 0,05 pentru glucoză nu reprezintă decît 0,25% eroare, care se poate tolera. Timpul necesar celulelor cu nomograma a fost cronometrat și stabilit la 2 minute în medie.

Observații :

1. Dacă suma rezultatelor intermediare este mai mare de 0,230 8, aceasta înseamnă că soluția are o tonicitate mai mare decît aceea a lichidelor din țesuturi, sînge sau lichidul lacrimal.
2. Nomograma poate fi utilizată și în cazul izotonizării colirelor apoase cu clorură de sodiu, eventual cu glucoză.
3. În cazul că soluția conține o singură substanță, este mai comodă folosirea primei nomograme. Dacă aceasta nu este la îndemînă, se poate folosi și a doua în felul următor : nu mai notăm rezultatul intermediar, ci cu el intrăm direct în scara triplă și citim, după caz, cantitatea de glucoză, respectiv de clorură de sodiu necesară izotonizării.

CONCLUZII

Nomogramele permit izotonizarea soluțiilor injectabile cu una sau mai multe componente, precum și a soluțiilor oftalmice.

Nomogramele scurtează timpul necesar calculelor cu 50—70%.

Prin simplitatea folosirii lor reduc mult posibilitățile de a comite erori de calcul.

Precizia nomogramelor este suficientă tuturor scopurilor practice întîlnite în farmacie.

Față de cele de mai sus, credem că introducerea nomogramelor în uzul curent al farmaciilor va fi de folos.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — *Ann. pharm. franç.*, 1965 ,nr. 5, p. 331—334.
2. CADWALLADER — *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 1964, nr. 21, p. 23—24.
3. PEDERSEN-BJERGAARD — *J. pharm. Sci.*, 1961, nr. 50, p. 24—30.
4. STANCIU N., OPARI A., IZBĂŞESCU C., BERAL H. — Medicamente injectabile, Ed. medicală, Bucureşti, 1958.
5. PENKOVSKI M. V. — Nomografia, Ed. tehnică, Bucureşti, 1952.

Articol intrat în redacţie la 10.II.1966.

Indicele de clasificare: 615.415.1:518.3

RÉSUMÉ

Elena Surdeanu, S. Freund — LA SIMPLIFICATION DES CALCULS NÉCESSAIRES POUR L'ISOTONISATION DES SOLUTIONS INJECTABLES, PAR L'EMPLOI DES NOMOGRAMMES

Les auteurs proposent le remplacement des calculs effectués au cours du procédé d'isotonisation des solutions injectables par des nomogrammes. On décrit deux nomogrammes qui permettent la détermination des quantités de glucose ou de chlorure de sodium nécessaires pour l'isotonisation des solutions injectables, ainsi que des collyres aqueux, sans aucun calcul. On souligne que l'utilisation des nomogrammes épargne au pharmacien les calculs et, en même temps, élimine presque complètement la possibilité de commettre des erreurs de calculs.

ZUSAMMENFASSUNG

Elena Surdeanu, S. Freund — VEREINFACHUNG DER ZUR ISOTONISIERUNG VON INJEKTIONSLÖSUNGEN NOTWENDIGEN BERECHNUNGEN DURCH VERWENDUNG VON NOMOGRAMMEN

Verff. schlagen die Ersetzung der bei der Isotonisierung von Injektionslösungen durchgeführten Berechnungen durch Nomogramme vor. So werden zwei Nomogramme vorgestellt, die die Bestimmung der zur Isotonisierung von Injektionslösungen notwendigen Traubenzucker- oder Kochsalzlösungen sowie der wässerigen Kollyrien ohne jede Berechnung gestatten. Es wird darauf hingewiesen, daß die Verwendung von Nomogrammen den Apotheker der Notwendigkeit enthebt, Berechnungen anzustellen und außerdem fast vollständig die Möglichkeit von Rechenfehlern ausschließt.

РЕЗЮМЕ

Елена Сурдяну, С. Фрейнд — УПРОЩЕНИЕ ПРИ ПОМОЩИ НОМОГРАММ ВЫЧИСЛЕНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДЛЯ ИЗОТОНИЗАЦИИ РАСТВОРОВ ДЛЯ ВПРЫСКИВАНИЯ

Авторы предлагают применение номограмм для замены вычислений, производимых при приготовлении впрыскиваемых изотонических растворов. Описываются две номограммы, позволяющие устанавливать без всяких вычислений количества глюкозы или хлористого натрия, необходимых для изотонизации растворов, приготовляемых для вприыскиваний, а также для приготовления глазных капель, на воде. Подчеркивается, что использование номограмм освобождает аптечных работников от производства каких-либо вычислений и, одновременно, почти полностью устраняет возможность каких-либо ошибок при вычислениях.

FARMACIA
vol. XIV, nr. 6, anul 1966

Stabilitatea în timp a unguentelor cu nistatin

E. SAVOPOL, ŞTEFANIA BALLIU, SILVIA BOTEANU, E. SETLACEC

Studierea micozelor şi cercetările privind medicamentele antimicotice au devenit, în ultima vreme, de un interes crescînd, datorită folosirii antibioticelor şi a produşilor de tip corticoid, care au mărit frecvenţa micozelor, primele, prin ruperea echilibrului biologic natural care există între bacterii şi ciuperci, celelalte, datorită diminuării sau inhibării reacţiilor tisulare normale ale organismului.

Pe măsură ce s-au pus la punct metodele de diagnostic nediferenţiate altădată, a crescut şi numărul medicamentelor antimicotice, folosindu-se astăzi un număr important de produse naturale sau sintetice, cu structură chimică diferită.

Modul de acţiune al substanţelor antifungice este în funcţie de numeroşi factori, cei mai importanţi fiind natura produsului, doza utilizată şi specia fungică asupra căreia acţionează şi, la fel ca în cazul antibioticelor antimicrobiene, ele pot avea o acţiune fungistatică, lucrînd prin inhibarea dezvoltării ciupercilor, sau o acţiune fungicidă, acţiunea lor fiind dusă prin distrugerea ciupercilor.

Indiferent de acţiunea sa, fungistatică sau fungicidă, pentru a fi util, un antibiotic antifungic trebuie să fie activ în doze foarte mici şi să nu fie nociv decît pentru parazit.

În tratamentul micozelor s-au folosit, aşa cum am arătat mai înainte, o serie de substanţe cu structură diferită, dar descoperirea nistatinului, griseofulvinei şi amfotericinei a constituit o adevărată revoluţie a terapeuticii micozelor.

Lucrarea de faţă cuprinde un aspect al problemei terapiei micozelor, studiindu-se influenţa diferitelor baze asupra cedării nistatinului şi, în acelaşi timp, stabilitatea în timp a unguentelor cu nistatin.

Nistatinul sau fungicidina, cunoscut sub denumirea comercială de „Mycostatin" sau „Stamicin", aparţine unei categorii de antibiotice antifungice cu caractere speciale, care permit clasificarea lui în grupa polienelor, carburi polietilenice cu un număr variabil de duble legături conjugate cu formule :—C=CH—CH=C—.

Ca toate substanțele cu structură polienică, spectrul antifungic al nistatinului este foarte larg, posedînd o acțiune marcată asupra levurilor și ciupercilor levuliforme și, contrar griseofulvinei, avînd o puternică acțiune de inhibare a creșterii levurilor patogene *(Candida)*. Toleranța bună a acestui antibiotic a permis folosirea lui în doze mari pe cale orală, iar aplicațiile locale cu unguente conținînd nistatin nu au produs fenomene de sensibilizare.

Literatura recomandă ca la prepararea formelor galenice cu nistatin să se țină seama de relativa instabilitate în soluție a acestui produs, preferîndu-se formele galenice anhidre, care permit o mai bună conservare a antibioticului.

În literatură sînt menționate multiple date privitoare la utilizarea bazelor de unguente. Unii autori sînt de părere că antibioticul este cedat mult mai ușor din bazele miscibile cu apa decît din bazele de tip gras, menționîndu-se drept cel mai convenabil excipient polietilenglicolii.

Alte lucrări arată că acești excipienți, deși dau preparate optime în ceea ce privește cedarea antibioticului, nu asigură însă în toate cazurile stabilitatea acestuia și recomandă o bază hidrofilă (U.S.P. XV), menționîndu-se că ar fi cel mai bun excipient care asigură atît buna cedare, cît și stabilitatea antibioticului.

J. Arpen și colab. utilizează ca excipienți bazele grase sub formă de emulsie O/A, ajungînd la concluzia că acestea prezintă avantaje în cazul folosirii antibioticelor, a căror stabilitate chimică este relativ mare și al căror efect terapeutic depinde, în primul rînd, de procesul de resorbție.

În cercetările efectuate de noi, s-au folosit următoarele baze de unguente :

1. *Baze grase anhidre capabile să formeze emulsii A/O în contact cu secrețiile.*

I.	Oleu de parafină	10,0 g
	Lanolină	5,0 g
	Vaselină *q.s.* la	100,0 g
II.	Oleu de parafină	30,0 g
	Lanolină	7,0 g
	Alcool etilic	5,0 g
	Vaselină *q.s.* la	100,0 g
III.	Eucerină	20,0 g
	Oleu de parafină	30,0 g
	Vaselină *q.s.* la	100,0 g

2. *Baze grase hidratate de tip O/A*

IV.	Metilceluloză	2,5 g
	Oleu de parafină	10,0 g
	Glicerină	5,0 g
	Apă *q.s.* la	100,0 g

3. *Baze hidrofile lavabile*

V.	Alcool polivinilic	15,0 g
	Glicerină	10,0 g
	Apă *q.s.* la	100,0 g
VI.	Pectină	10,0 g
	Glicerină	10,0 g
	Apă *q.s.* la	100,0 g

Încorporarea antibioticului s-a făcut în primele 3 baze prin suspendarea în ulei de parafină care s-a adăugat amestecului gras topit și răcit sub 50°.

În unguentele care conțin apă, antibioticul a fost suspendat într-o cantitate mică (5—10 ml) și adăugat în gelul preparat cu 24 de ore înainte.

Cantitatea de antibiotic a fost de 10 000 u./g unguent. Antibioticele au fost repartizate în cutii de material plastic și ținute la temperatura camerei.

Determinarea gradului de cedare a antibioticului din diferite baze de unguente s-a făcut prin metoda difuzimetrică, măsurînd zonele de inhibiții produse de unguentul introdus ca atare în cilindri Heatley, față de *Saccharomyces cerevisiae*, folosit ca microorganism sensibil.

Determinarea stabilității în timp a nistatinului din formulele de baze diferite s-a urmărit prin aceeași metodă difuzimetrică, după extragerea antibioticului cu ajutorul formamidei din unguentul dizolvat în acetat de amil, diluțiile ulterioare fiind făcute în soluție tampon-fosfat pH 7.

Aceleași rezultate satisfăcătoare s-au obținut și prin solubilizarea nistatinului din unguent direct în dimetilformamidă. Activitatea s-a urmărit după 24 de ore de la prepararea unguentului, 7, 30, 60, 90, 120 pînă la 360 de zile, folosind ca substanțe de referință subetalonul național de nistatin cu activitate de 3 430 u./mg și un unguent de nistatin în plastibaze (Squibb), conținînd 100 000 u./g unguent.

Din punctul de vedere al cedării antibioticului, bazele se comportă diferit și anume :

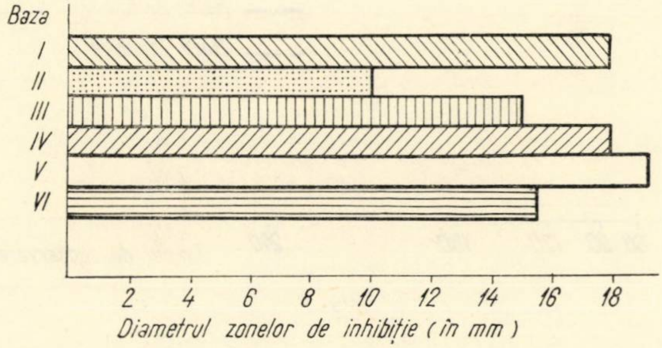


Fig. 1

Cea mai completă cedare se observă la gelul cu alcool polivinilic, după care, în limite satisfăcătoare, se încadrează baza grasă cu lanolină de tip A/O și baza grasă de tip O/A.

Celelalte baze nu prezintă avantaje din acest punct de vedere (graficul din fig. 1).

În ceea ce privește stabilitatea în timp a nistatinului din bazele de unguente diferite (fig. 2), ele se comportă astfel :

Toate formulele de bază grase anhidre încercate, capabile să formeze emulsii A/O, arată aceeaşi stabilitate a antifungicului la toate intervalele de timp cercetate.

Stabilitatea calculată în procente faţă de valoarea etalonului arată valori de 98—100% după 360 de zile.

Bazele grase hidratate de tip O/A arată o bună stabilitate pînă la 180 de zile de la preparare, activitatea scăzînd uşor peste acest interval (95—97%).

Activitatea nistatinului din bazele hidrofile lavabile se menţine timp de 90 de zile, după care se observă o descreştere a activităţii antifungice. Scăderea activităţii la aceste tipuri de unguente nu s-a putut cerceta decît pînă la 120 de zile, deoarece unguentele, pierzînd apa, nu au mai putut fi dozate.

Rezultatele determinărilor noastre sînt redate în graficul din fig. 2.

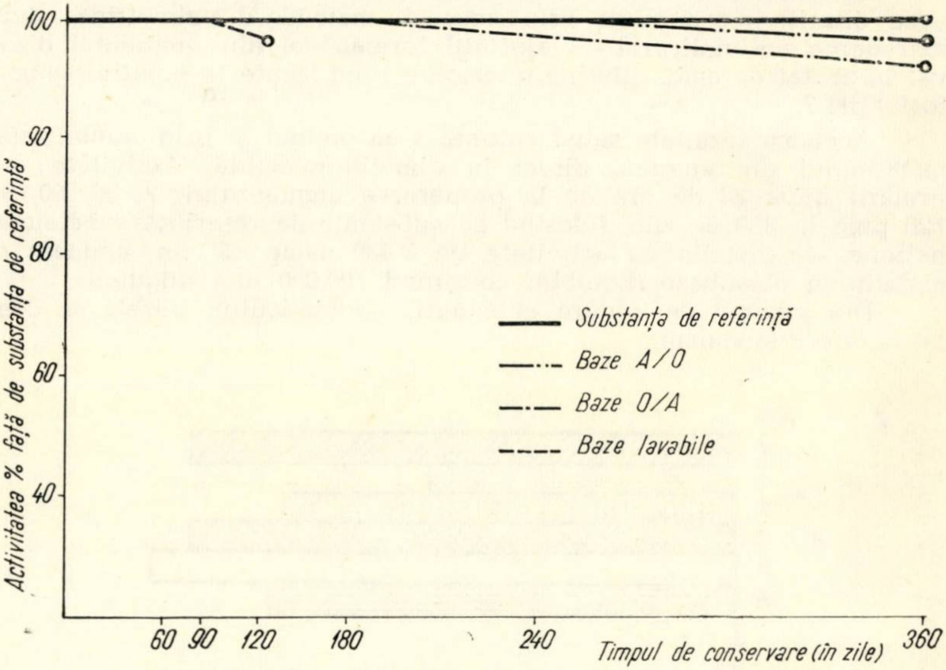


Fig. 2

La toate determinările noastre s-a calculat coeficientul de variabilitate, care are valori între 2,6 şi 4,6, ceea ce arată că gradul de precizie al metodei folosite de noi se încadrează în limitele de eroare admise pentru metodele microbiologice de dozare.

CONCLUZII

Studiul formulelor magistrale cu medicamente noi a deschis problema comportării la conservare a antibioticelor în formele farmaceutice.

Un aspect al acestei probleme a fost ridicat de precizarea unei baze potrivite pentru unguentul de nistatin, care să cedeze ușor antibioticul și, în același timp, să-i asigure stabilitatea la conservare. În lucrarea de față s-a urmărit comportarea din aceste puncte de vedere a 6 baze de unguent de diferite tipuri (emulsii O/A, A/O și geluri) față de nistatin.

Rezultatele obținute arată o comportare diferită a bazelor de unguent studiate, situîndu-se din punctul de vedere al capacității de cedare a antibioticului în ordinea următoare:

1. gelul de alcool polivinilic	100%
2. unguentul emulsie O/A	92%
3. unguentul emulsie A/O cu lanolină	92%,

iar din punctul de vedere al stabilității în ordinea:

1. unguentul emulsie A/O cu eucerină 360 de zile
2. unguentul emulsie A/O cu alcool cetilic 240 de zile
3. gelul de alcool polivinilic 120 de zile,

celelalte baze sînt rezultate sub limitele admise.

Compararea rezultatelor obținute indică pentru unguentul cu nistatin prelucrat în farmacii gelul de alcool polivinilic, iar pentru industrie unguentul emulsie A/O cu eucerină.

Articol intrat în redacție la 12.X.1965.

Indicele de clasificare: 615.779.93—015.13

SOMMAIRE

Revue générale Page

Florica Ionesco-Stoian — *Le mécanisme fibrinolytique et la thérapie thrombolytique* 321

Travaux originaux. Recherches expérimentales

Gh. Ciogolea, Gh. Morait, Laurenţia Petroniu, V. Turcouleţ, M. Tudor, Aurelia Cristea-Cicotti — *Contribution à l'étude analytique de certains dérivés de la phénothiasine* 333

N. Ioanid, Gh. Borş — *Contribution à l'étude de la séparation des ptomaïnes de la strychnine et de l'atropine par voie chromatographique* . . 343

I. Ciuleï, Margareta Pavel, A. Grinţesco, Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — *Contribution à l'étude de l'espèce Vinca rosea L. cultivée dans la République Socialiste de Roumanie* 351

C. Ichim, Elena Surdeanu, C. Tudose — *La suspension à tétracycline dans la thérapie infantile* 355

I. Grecou, Elena Courea, Maria Neamţu — *Applications analytiques de l'iodure de pipérazine-cadmium* 361

I. Füzi, G. Rácz, I. Papp, L. Domoks — *Contribution à l'étude de l'action antibiotique des extraits obtenus de différentes espèces de Lysimachia* 367

Technique et rationalisation du travail

Elena Surdeanu, S. Freund — *La simplification des calculs nécessaires pour l'isotonisation des solutions injectables, par l'emploi des nomogrammes* 371

E. Savopol, Ştefania Balliu, Silvia Boteanu, E. Setlacek — *La stabilité à long terme des onguents à la Nystatine* 379

Analysés

INHALT

Allgemeinreferate Seite

Florica Ionescu-Stoian — *Fibrinolysemechanismus und Thrombolysebehandlung* 321

Originalbeiträge. Experimentalforschungen

Gh. Ciogolea, Gh. Morait, Laurenţia Petroniu, V. Turculeţ, M. Tudor, Aurelia Cristea-Cicotti — *Zur analytischen Untersuchung gewiser Phenothiazidderivate* 333

N. Ioanid, Gh. Borş — *Zur Trennung der Ptomaine von Strychnin und Atropin mit Hilfe der Chromatographie* 343

I. Ciulei, Margareta Pavel, A. Grinţescu, Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — *Beiträge zur Erforschung der in der Sozialistischen Republik Rumänien gezüchteten Spezies Vinca rosea L.* 351

C. Ichim, Elena Surdeanu, C. Tudose — *Tetrazyklinsuspensionen in der Kinderheilkunde* 355

I. Grecu, Elena Curea, Maria Neamţu — *Analytisches Anwendungsmöglichkeiten von Piperazin-Cadmiumjodid* 361

I. Füzi, G. Rácz, I. Papp, L. Domokos — *Zur Kenntnis der antibiotischen Wirkung der aus verschiedenen Lysimachia-Arten hergestellten Extrakte* 367

Technik und Arbeitsrationalisierung

Elena Surdeanu, S. Freund — *Vereinfachung der zur Isotonisierung von Injektionslösungen notwendigen Berechnungen durch Verwendung von Nomogrammen* 371

E. Savopol, Ştefania Balliu, Silvia Boteanu, E. Setlacec — *Beständigkeit von Nistatinsalben* 379

Rezensionen

ORSZÁGOS KÖNYVTÁRÜGYI ... DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1983

CONTENTS

General reports — Page

Florica Ionescu-Stoian — *The mechanism of fibrinolysis and thrombolytic therapy* . . . 321

Original contributions. Experimental studies

Gh. Ciogolea, Gh. Morait, Laurenţia Petroniu, V. Turculeţ, M. Tudor, Aurelia Cristea-Cicotti — *Contributions to the analytical study of some phenothyazine derivatives* . . . 333

N. Ioanid, Gh. Borş — *Contributions to the study of the separation of strychnine and atropine ptomaines by chromatographical methods* . . . 343

I. Ciulei, Margareta Pavel, A. Grinţescu, Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — *Contributions to the study of the species Vinca rosea L. cultivated in the Socialist Republic of Romania* . . . 351

C. Ichim, Elena Surdeanu, C. Tudose — *Tetracycline suspension in pediatric therapy* . . . 355

I. Grecu, Elena Curea, Maria Nemţu — *Analytical applications of cadmium-piperazine iodide* . . . 361

I. Füzi, G. Rácz, I. Papp, L. Domokos — *Contributions to the estimation of the antibiotic action of extracts obtained from various species of Lysimachia* . . . 367

Technique and work rationalization

Elena Surdeanu, S. Freund — *Simplification of mathematical operations necessary to obtain isotonic injectable solutions by utilization of nomograms* . . . 371

E Savopol, Ştefania Balliu, Silvia Boteanu, E. Setlaceck — *Stability in time of Nystatine ointments* . . . 379

Reviews

СОДЕРЖАНИЕ

Общие Рефераты — стр.

Флорика Ионеску-Стоян — *Фибринолитический механизм и тромболитическая терапия* . . . 321

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

Г. Чоголя, Г. Мораит, Лауренция Петрониу, В. Туркулец, Михай Тудор, Аурелия Кристя-Чикотти — *К вопросу анализа некоторых производных фенотизина* . . . 333

Н. Иоанид, Г. Борш — *Исследования по вопросу отделения птомаинов от стрихнина и атропина хроматографическим путем* . . . 343

И. Чулей, Маргарета Павел, А. Гринцеску, Елена Тарпо, О. Конц, Марчела Георгиу — *Исследования по вопросу культивируемого в Социалистической Республике Румынии растителного вида Vinca rosea L* . . . 351

К. Иким, Елена Сурдяну, К. Тудосе — *Суспензии тетрациклина при лечении детей* . . . 355

И. Греку, Елена Куря, Мария Нямцу — *Аналитические применения йодистого пиперазин-кадмия для аналитических работ* . . . 361

И. Фюзи, Г. Рац, И. Папп, Л. Домокош — *К вопросу антибиотического действия экстрактов, полученных из различных видов Lysimachia* . . . 367

Техника и рационализация труда

Елена Сурдяну, С. Фрейнд — *Упрощение при помощи номограмм вычислений, необходимых для изотонизации растворов для впрыскивания* . . . 371

Е. Савополь, Штефния Баллиу, Сильвия Ботяну, Е. Сетлачек — *Длительность сохраняемости мазей, содержащих препарат нистатин* . . . 379

Рецензии

1988 8700 - 5

FARMACIA Nr. 6/1966

SUMAR

Pag.

Referate generale

Florica Ionescu-Stoian — *Mecanismul fibrinolitic și terapia trombolitică* . 321

Lucrări originale, cercetări experimentale

Prof. Gh. Ciogolea, Gh. Morait, Laurenția Petroniu, V. Turculeț, M. Tudor, Aurelia Cristea-Cicotti — *Contribuții la studiul analitic al unor derivați de fenotiazină* 333

N. Ioanid, Gh. Borș — *Contribuții la studiul separării ptomainelor de stricnină și atropină pe cale cromatografică* 343

I. Ciulei, Margareta Pavel, A. Grințescu, Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — *Contribuții la studiul speciei* Vinca rosea L., cultivată *în Republica Socialistă România* 351

C. Ichim, Elena Surdeanu, C. Tudose — *Suspensia cu tetraciclină în terapia infantilă* 355

I. Grecu, Elena Curea, Maria Neamțu — *Aplicații analitice ale iodurii de piperazin-cadmiu* 361

I. Füzi, G. Rácz, I. Papp, L. Domokos — *Contribuții la cunoașterea acțiunii antibiotice a extractelor obținute din diferite specii de* Lysimachia . 367

Tehnică și raționalizarea muncii

Elena Surdeanu, S. Freund — *Simplificarea calculelor necesare izotonizării soluțiilor injectabile prin folosirea nomogramelor* 371

E. Savopol, Ștefania Balliu, Silvia Boteanu, E. Setlacec — *Stabilitatea în timp a unguentelor cu nistatin* 379

Recenzii

Taxele poștale plătite în numerar conform aprobării D.G.P.Tc., nr. 560/16239/1966.

I. P. „Informația" – c. 3446 | 41 500 | Lei 6

E2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R

REFERÁLVA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Erk VIII. 19.

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil : prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct : farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacție : farm. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FIRȘIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara). prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. A. LABUD (Deva), prof. AL. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂȘOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN.

7

Iulie 1966

ÎN ATENȚIA AUTORILOR:

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la mașină la două rînduri, cu viza și prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa: Uniunea Societăților de Științe Medicale, pentru Redacția revistelor, str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, București.

2. Se va menționa data comunicării lucrării în ședința Secției de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor și adresa lor exactă, pentru corespondență și retribuție.

3. După titlul articolului autorii vor indica: numele exact și prenumele în întregime, titlurile universitare sau de rețea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum și numele conducătorului instituției.

4. Articolele nu vor depăși:
   a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note;
   b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici și inovații;
   c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice;
   d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experiență;
   e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale;
   f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoțite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile: rusă, franceză, engleză și germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu:
— ipoteza de lucru și obiectivele lucrării;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare;
— rezultatele obținute;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoțit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol și va fi redactată în modul următor: — pentru cărți (tratate, manuale) se va trece:
— numele autorului;
— inițiala prenumelui;
— titlul cărții, în limba originală, fără prescurtări;
— editura;
— localitatea;
— anul publicării.

Exemplu: Balș, M. G. — Antibioticele, Editura medicală, București, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece:
a) numele autorilor;
b) inițialele prenumelui;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări;
d) titlul revistei în prescurtare internațională;
e) anul apariției;
f) numărul volumului (subliniat);
g) numerele primelor și ultimelor pagini separate printr-o liniuță.

Exemplu: Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris, 1964; *3*; 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacția va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, București.

EDITURA MEDICALĂ

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

FARMACIA

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

VOLUMUL XIV Nr. 7 IULIE 1966

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

Considerații privind doza și acțiunea toxică

V. Torjescu

Lucrare efectuată în Laboratorul de control al medicamentului din Turnu Severin

Orice substanță destinată a fi aliment sau medicament trebuie mai întîi să fie experimentată pe animale, pentru a-i stabili acțiunea farmacodinamică, cît și eventuale acțiuni secundare și toxice. Cîteodată, structura chimică a substanței permite să se prevadă acțiunea farmacotoxicologică; dar acest spectru de ansamblu și corelație are și lacune, deoarece uneori apar reacții biologice neprevăzute. Se știe, de exemplu, că anumite grupări funcționale: — COOH și —SO_3H sînt detoxifiante, iar compușii azoici, —N=N—, imprimă un caracter toxic. Cîteva exemple sînt elocvente: metiloranjul, derivat sulfonic al PDAB, nu este cancerigen, în schimb albastrul și roșu de tripan, medicamente, precum și albastrul FCF, colorant alimentar, deși au un număr destul de mare de grupări sulfonice, s-au dovedit experimental pe șoareci și șobolani că sînt cancerigene. Toate acestea au dus la concluzia că structura chimică nu este suficientă pentru precizarea acțiunii, ci este necesar și experimentul pe animale, care poate da indicații asupra acțiunii secundare a substanței.

Într-adevăr, dacă avem în vedere toate fenomenele care se petrec în organismul animalului de experiență sub influența unei substanțe, trecînd în revistă metabolismul și funcțiile fiziologice (ritmul cardiac, respirația, presiunea arterială, motricitatea intestinală, tonusul sfincterelor, funcția renală, conducția nervoasă, transmiterea neuro-musculară), observăm că toate acestea intervin într-un mod foarte complicat asupra mecanismelor fizico-chimice de bază. Aceste mecanisme, însă, trebuie abordate de la explorarea primelor aspecte ale problemei ce se referă la permeabilitatea membranelor, elementele sanguine, celulele diferitelor țesuturi, suprafața celulei, acțiunea intracelulară, adică probleme despre care tratează citochimia, microchimia, histochimia și microbiologia. În condițiile mecanismelor biologice mai trebuie urmărite reacțile bochimice care se produc la suprafața celulară sau în protoplasmă, unde substanțele se combină cu proteinele plasmatice, de care în mod normal și în majoritate se eliberează sau formează cu ele un compus anormal, o proteină străină, care deschide drum alergiei (2); mai putem asista la o reacție enzimatică (17), fie competitivă, fie asupra grupei prostetice,

fie prin chelatarea ionilor metalici necesari enzimei, ceea ce duce la dereglarea sistemelor enzimatice celulare. Se produce, în ultima alternativă, o leziune biochimică enzimatică sau moleculară (7), un prim semnal de alarmă în desfășurarea fenomenului patologic, căruia îi succed gradat tulburarea funcțională și leziunea anatomică.

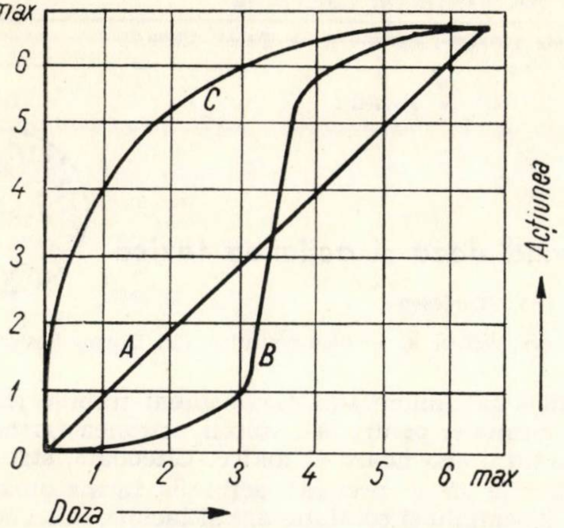


Fig. 1

Criteriile aprecierii toxicității substanțelor formează una din problemele fundamentale ale toxicologiei moderne, care devine — zi de zi — mai polivalentă. Rezultă de aici că aspectele de doză și acțiune implică criterii multiple de apreciere, care formează o preocupare fundamentală în toxicologia modernă.

Unii autori (16) consideră că factorii principali care condiționează acțiunea substanțelor chimice asupra organismului sînt : doza, raportul dintre viteza de absorbție și viteza de excreție, proprietățile fizico-chimice ale substanței și caracterul individual al subiectului. Relația dintre acești factori și intensitatea acțiunii se exprimă prin formula următoare :

$$I = f.D \frac{vA}{vE} \cdot P.S.,$$

în care : I = intensitatea efectului ;

D = doza ;

vA = viteza de absorbție ;

vE = viteza de excreție ;

P = proprietățile fizico-chimice ;

S = caracterul individual al subiectului.

Doza este masa de substanță administrată în raport cu aceea a subiectului și, contrariu uzului actual, ar trebui să se exprime în mg/kg sau în g/kg.

Dacă reprezentăm grafic relația dintre doza unei substanțe puse în contact cu un sistem biologic și intensitatea acțiunii (2), obținem, după circumstanțe, trei curbe care sînt date în figura 1 :

A. *Relația liniară,* cînd doza și acțiunea se comportă liniar : este cazul etiluretanului, care deprimă reflexele cu atît mai manifest cu cît doza este mai mare (dreapta *A*). Se poate conchide că fenomenul biologic este legat de calitățile fizico-chimice ale compusului. Această relație de linie dreaptă este limitată și ea se poate găsi mai mult sau mai puțin prelungită în unele cazuri.

B. *Legea „totul sau nimic“,* cînd curba este numai într-un domeniu îngust liniar și arată o formă ca aceea observată în reacțiile supuse legii acțiunii maselor. Ea evoluează în formă de *S,* deci caracterizează o sigmoidă în domeniul de doze 3—4, conform curbei *B,* care este tipică

printr-o creştere considerabilă a acţiunii datorită unei creşteri minime a dozei ; în domeniul 0—3 şi 4—7, creşterea puternică a dozei duce la o creştere minimă a acţiunii. Este cazul acţiunii clorurii de potasiu asupra căldurii produse de un muşchi *sartorius* de broască ; fenomenul se explică prin modificarea bruscă a permeabilităţii membranelor celulare puse în contact cu o concentraţie critică de potasiu. Trebuie menţionat faptul că nu observăm, în cazul curbei de faţă, o veritabilă gradare de efect, cînd legea „totul sau nimic" intră în joc. De regulă, în mediul biologic, unde reacţiile sînt complicate (lanţuri complexe), acestea se reprezintă prin curbe logaritmice, după cum rezultă din figura 1. Această figură reprezintă, de fapt, efectul în funcţie de doză. Aşa-zisa lege a „totului sau nimic" se reprezintă numai într-un domeniu restrîns.

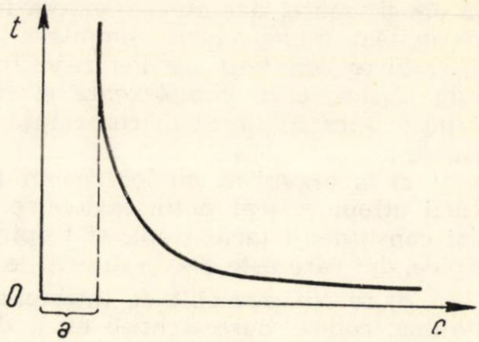


Fig. 2

C. Hiperbole rectangulare. Curba *C* arată tabloul unei funcţii exponenţiale tipice, care este caracteristică pentru numeroase reacţii biologice, de exemplu procesele de inhibare a enzimelor. Alt exemplu : dacă se dublează doza de strofantină de la 1,25 la 2,5 mg, acţiunea este întărită de 4,5 ori ; dacă se dublează de la 5 la 10 mg, ea creşte numai de 1,3 ori şi nu mai poate să crească după ce a atins încărcarea maximă posibilă.

Formele reprezentate mai sus pot să fie exprimate în funcţie de doză şi de timpul la care apare efectul, prin relaţia (8) :

$$C = \frac{1}{10^{kt}}(1-a)+a,$$

în care : C = concentraţia substanţei ;
k = constantă în funcţie de substanţă şi timp ;
a = cea mai mică cantitate de substanţă, care nu mai are nici un efect.

Se observă în acest caz :

$$\lim \frac{C}{t \to \infty} = a$$

Dacă concentraţia s-ar putea exprima ca o funcţie cunoscută de timp, $C = f(t)$ şi dacă în acest caz am avea $\lim_{t \to \infty} f(t) = a$, atunci ar fi concentraţia maximă admisibilă. Curba reprezentativă a fenomenului este în acest caz cea din figura 2 şi ea are aspectul reacţiilor biologice normale. Practic, cu cît curba reprezentativă a procesului de intoxicaţie este mai apropiată de asimptota corespunzătoare, cu atît concentraţia maximă admisibilă este mai mică (a) şi deci substanţa folosită este mai toxică.

În studiul noţiunilor de doză şi efect este necesar să se ţină seamă de transformările substanţelor în organism (24). Medicamentele pot avea acţiune generală şi locală asupra organismului, cu preponderenţă într-un sens sau în altul, provocînd alteraţii mai mult sau mai puţin profunde. Dar există şi o acţiune reciprocă a organismului asupra me-

dicamentelor, în special asupra celor organice, modificîndu-le. Sistemele enzimatice duc la modificarea substanţelor, rezultînd metaboliţi caracteristici, care prezintă un mare interes pentru toxicologie. Dintre reacţii se pot menţiona :

a) *oxidarea*, un proces normal în organism, dar care nu decurge uniform la toate animalele : spre exemplu, acidul oxalic este oxidat la om şi iepure, dar nu este oxidat la păsări şi la cîini, ceea ce ne obligă să evităm întrepretarea simplistă a acestui proces ;

b) concomitent au loc reacţii de reducere, în care *hidrogenarea* este clasică, care complexează şi mai mult mecanismele la care sînt supuse substanţele şi în consecinţă şi reacţiile organismului la substanţe ;

c) în organism au loc reacţii multiple de *hidroliză* ; cazul inactivării atropinei (cel puţin la iepure sub influenţa unei esteraze) în cei doi constituenţi (acid tropic şi tropină) netoxici este unul din exemplele tipice, dar care este foarte diferit de la specie la specie ;

d) reacţii deosebit de interesante sînt acelea de *metilare* (cu metionină, colină, baze xantice etc.), *demetilare* (cazul codeinei, care, demetilată, trece în morfină) şi *transmetilare*, care uneori duc la modificări însemnate în substanţele fundamentale, cu consecinţe toxice îndepărtate genetice ;

e) un proces foarte bine studiat este cel al *conjugării* substanţelor arilice. Conjugarea cu acidul sulfuric, acetic, glucuronic, glicocol, grupe tiolice, cît şi conjugarea tiocianică sînt destul de bine cunoscute.

Trebuie să precizăm că pentru o substanţă dată nu intervine numai un singur tip de transformare ; cel mai adesea avem o asociaţie de mai multe procese diferite. De exemplu, metabolizarea benzenului duce la o fază iniţială de oxidare şi apoi la o conjugare mercapturică. De asemenea, metabolismul unei aceleiaşi substanţe poate diferi considerabil după specie, fapt care explică anumite diferenţe de receptivitate, în special între animalele de laborator şi om.

Referitor la doze se găsesc în folosinţă următoarele, în raport cu care s-au elaborat şi dozele toxice cu semnificaţia lor precisă :

— *doza unică* sau doza administrată o dată este doza unică activă terapeutică în general. Îi corespunde doza normală ;

— *doza maximă pentru o dată* este doza a cărei depăşire în reţete duce la pragul semnelor de intoxicaţie ;

— *doza pe zi* este doza pentru 24 de ore sau *doza terapeutică medie ;*

— *doza maximă pe zi* trebuie însemnată prin semnul exclamării, iar cifra trecută în litere ;

— *doza maximă pentru copii* nu are relaţie constantă cu *doza* maximă adult pentru o dată, respectiv cu doza maximă pe zi ; ea se socoteşte de obicei după anumite formule :

— *doza maximă activă* numită şi *doza curativă minimă* sau *doza terapeutică minimă*, este cantitatea cea mai mică care acţionează ;

— *D.L.*$_0$ este doza la care apar intoxicaţii acute nemortale ;

— *D.L.* este *doza letală* care duce la exitus ; ea este mai mare de 10 ori decît doza terapeutică ;

— *D.L.*$_5$ este *doza activă letală minimă* la care mor 5% din animalele experimentului ;

— *D.L.*$_{25}$ este *doza tolerată* la care mor 25% din animale ;

— *D.L.*$_{50}$ este *doza toxică* la care mor 50% din animalele experimentului și duce la acțiuni secundare toxice. Ea se mai numește și *doza letală medie;*

— *D.L.*$_{75}$ este doza fatală la care mor 75% din animale;

— *D.L.*$_{100}$ este *doza letală absolută* la care 100% din animale mor;

— *doza de saturație* este doza totală care necesită pentru obținerea acțiunii, respectiv pentru concentrația tisulară activă, un anumit interval de timp;

— *doza de întreținere* este doza care trebuie dată în continuare după saturație pentru a menține acțiunea, respectiv concentrația;

— *doza de atac* este o doză inițială foarte înaltă, necesară obținerii rapide a concentrației utile. Ea corespunde dozei de saturație.

Pe lîngă concepțiile de doză „oficiale" enumerate mai sus, care sînt de multe ori schimbate, mai există și altele. Spre exemplu, simbolul D.E.$_{50}$ *(effective dosis)* reprezintă *doza eficace* și este doza susceptibilă de a provoca un efect farmacologic sau terapeutic la 50% din subiectele utilizate pentru experiment. Ea se determină prin aceeași metodă ca D.L.$_{50}$.

Dozarea medicamentului după Rg greutate corporală corespunde cerințelor unei terapii moderne, deși mai are multe lipsuri; această metodă este aplicată și în toxicologie, dar uneori se mai recomandă și exprimarea la valoarea calorică a metabolismului.

Unii autori (4) au introdus și termenul de *D.L.*$_{50}$ *limită* cu noțiunea de *indice de agresivitate* apreciat comparativ cu D.L.$_{50}$ de 24 de ore. Timpul fiind luat pe abscisă, asimptota la curba care reprezintă valoarea limită a lui D.L.$_{50}$ este totdeauna inferioară lui D.L.$_{50}$ determinată în 24 de ore. Raportul:

$$R = \frac{\text{D.L.}_{50}\ \text{24 de ore}}{\text{D.L.}_{50}\ \text{limită}}$$

Raportul:

variază cu toxicitatea substanței. Reprezentînd grafic timpul în abscisă și doza în ordonată, D.L.$_{50}$ taie axa ordonatelor într-un punct care reprezintă valoarea limită a lui D.L.$_{50}$. D.L.$_{50}$/24 de ore împărțit cu D.L.$_{50}$ limită este un indice de agresivitate care se manifestă mai rapid sau mai tardiv, în funcție de substanță. Variațiile lui R fac să apară caracteristicile proprii fiecărei intoxicații. Autorii acestui termen, inspirîndu-se din criticile lui Fabre și Truhaut, care fac o distincție între toxicitate și intoxicație, propun termenul de *toxicitate proximală* pentru substanțele ce provoacă efecte imediate și *toxicitate distală* pentru substanțele ce provoacă efecte în timp mai îndepărtat. Acești doi termeni nu se opun, ba — dimpotrivă — ei sînt complementari. Autorii propun și introducerea în uz a noțiunii de *doză infraletală,* care reprezintă cea mai mare doză niciodată mortală, care, oricare ar fi durata observației, nu va provoca niciodată moartea. Totuși, o otravă poate fi periculoasă chiar sub doza infraletală, deoarece, atît această doză, cît și indicele de agresivitate rămîn subordonate încercărilor de lungă durată întreprinse cu doze mult inferioare dozei infraletale, dar repetate pe animale foarte tinere (șoareci pînă la 21 de zile) și pe mamifere de două sexe (cîini și maimuțe). Determinarea indicelui de agresivitate și a dozei infraletale nu este suficientă pentru a garanta securitatea terapeutică, dar ea poate decide posibilitatea sau imposibilitatea aplicației clinice.

În funcţie de modul cum apare reacţia organismului la acţiunea substanţelor, se apreciază următoarele aspecte principale ale acţiunii :

— inactiv ;
— activ : slab, puternic şi foarte puternic ;
— toxic ;
— letal.

Ca *slab active* se desemnează acele medicamente care provoacă efectele dorite în doze de 100—200 mg/kilocorp.

Puternic active sînt acele medicamente care dau reacţii vizibile în doze de 2—5 mg/kilocorp, iar foarte *puternic active* sînt dozele sub 0,2 mg/kilocorp.

În toxicologie, pentru caracterizarea substanţelor în diverse categorii de toxice, Hodge şi Steaner au elaborat cunoscutul tabel în care se grupează cinci categorii de substanţe extrem de toxice, foarte toxice, moderat toxice, slab toxice şi practic netoxice (9).

Desigur că aprecierea dozelor toxice la om şi chiar şi a dozelor terapeutice este o problemă dificilă, totuşi există propuneri în această privinţă, prin intermediul dozelor determinate la şobolani, iepuri şi cîini.

În ceea ce priveşte dozele la copii, problema este mult mai complicată. În oarecare măsură, tabelele lui Gaubius, Young, ca şi formulele lui Haffner, Brunton şi Angsberger dau soluţii destul de bune Martinet dă formula următoare :

$$d = \frac{1}{20} D . (a + 1),$$

în care : d = doza copil ;
D = doza adult ;
a = vîrsta copilului.

Evaluarea indicelui terapeutic şi a factorului de securitate.

Indicele terapeutic (I.T.) sau *coeficientul terapeutic* al unei substanţe medicamentoase este raportul dintre doza letală şi doza eficace :

$$\text{I.T.} = \frac{\text{D. L.}_{50}}{\text{D. E.}_{50}}$$

Determinarea acestei valori permite adesea să se evite erori datorită diferenţelor de răspuns după specia animală ; indicele terapeutic trebuie să fie cel puţin 10, spre a se evita pericolul dozei active. Ţinînd seama de faptul că indicele terapeutic este o cifră aproximativă şi că este apreciat după o anumită doză D.L._{50}, pentru a avea o securitate corespunzătoare la om, care ştim că reacţionează mai activ decît animalele de experienţă, el trebuie să fie îndepărtat de cel puţin 10 ori, care să ducă la doze sub D.L._{0} în orice condiţii. Acest raport exprimă o măsură de prudenţă cu un conţinut preventiv deosebit, ori de cîte ori se apreciază acţiunea substanţelor la om. Indicele terapeutic nu posedă întreaga sa valoare decît dacă curbele ce permit să se stabilească D.E._{50} şi D.L._{50} sînt paralele ; în fond, ele trebuie să posede teoretic această calitate, căci o a doua curbă nu este decît continuarea primei. În cazul eterului, spre exemplu, anestezia este produsă prin depresiunea sistemului nervos central ; dacă doza de eter este excesivă şi depăşeşte domeniul terapeutic şi trece în cel de toxicitate, intră astfel pe curba

D.L.$_{50}$. Curbele nefiind paralele, efectul toxic se suprapune efectului terapeutic. Graficul din figura 3 arată curbele care exprimă relațiile

$$\frac{\text{doză}}{\text{efect terapeutic}} \text{ și } \frac{\text{doză}}{\text{efect toxic}}$$

pentru cicloheptenilbarbituratul sodic și permite să se stabilească indicele terapeutic sau factorul de securitate relativ. Corelația dintre D.L.$_{50}$ și D.E.$_{50}$ reprezentată grafic ne sugerează o serie de interpretări privind paralelismul ce trebuie să existe între curbele care le reprezintă pentru a avea condiții favorabile de acțiune fără efecte secundare toxice. Aceleași considerații se pot face și cu așa-zisul „factor de securitate absolută", cînd se presupune că doza terapeutică (D.E.$_{100}$) este îndepărtată de doza toxică, D.L.$_{0}$. Desigur, cazurile cînd concomitent cu efectul terapeutic nu survin nici un fel de efecte secundare toxice sînt destul de rare.

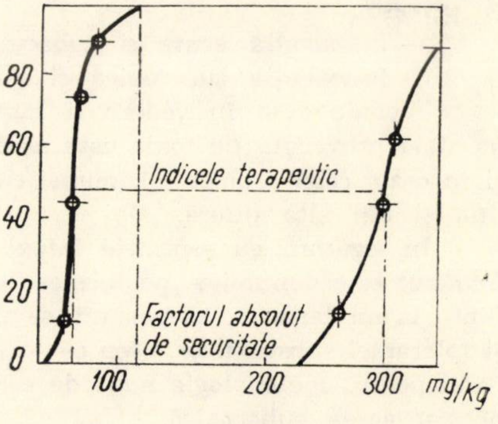


Fig. 3

În general, indicele terapeutic, care confruntă toxicitatea minimă constată statistic cu activitatea maximă a produsului, dă o idee asupra toleranței sale. Dar toxicitatea acută și indicele terapeutic nu constituie o garanție din punct de vedere farmacologic, mai ales că medicamentul este folosit uneori și cu întrerupere, iar un animal care să reacționeze ca omul nu există. Din această cauză este necesară și studierea toxicității subacute, cronice și chiar subcronice. Cercetarea toxicității subacute este necesară pentru a ne face o idee cu privire la pericolul potențial (cazul anestezicelor locale, substanțelor curarizante etc.). Toxicitatea cronică a unui medicament reprezintă însumarea leziunilor anatomice și funcționale determinate de administrarea zilnică și continuă a anumitor doze. Pentru evaluarea ei, tratamentul asupra animalului durează 3, 6, 12, 18 luni și chiar mai mulți ani. În general, nimeni nu poate afirma că o substanță este absolut inofensivă pe plan biologic. Valoarea unui medicament nu se măsoară prin intensitatea acțiunii terapeutice, ci și prin complexul de acțiuni secundare, mai mult sau mai puțin intense. În ultimii ani s-a introdus în toxicologie și termenul de toxicitate subcronică, care are mai multe variante. Una din ele constă în a administra la șobolani fracțiuni de doză D.L.$_{50}$ pe etape de cîte 4 zile, mărind doza după fiecare etapă cu factorul 1,5 pînă la moartea întregului lot și care durează cam 20 de zile (14). Se exprimă apoi cumularea și toleranța la sută.

Un criteriu deosebit de important, cu toate lipsurile lui actuale, este acela al intoxicațiilor acute. De aceea, determinarea dozelor letale în experimentul acut este primul și cel mai important criteriu. Plecînd de la acesta se pot elabora celelealte experimente.

Pentru determinarea D.L.$_{50}$ există mai multe procedee ; noi recomandăm procedeul Behrens-Kärber (11), care permite o interpretare statistică corespunzătoare rezultatelor, cît și integrarea datelor.

Menționăm că pentru a căpăta o informație mai mult sau mai puțin completă asupra toxicității substanțelor se ține seama de criterii fizico-chimice (identitatea, puritatea și alterabilitatea substanțelor cercetate), cît și de criterii toxicologice, despre care am vorbit mai sus și privesc :

— intoxicația acută și subacută ;
— intoxicația subcronică și cronică.

Trebuie avut în vedere și faptul că leziunea biochimică fundamentală provocată de toxic este aceeași în cazul intoxicației acute, ca și în cazul celei cronice (9), numai că aspectele reacțiilor ce decurg din una și din alta diferă.

În legătură cu aspectele intoxicației cronice, care după Fabre și Truhaut este denumită „pe termen lung“, pe care noi o considerăm de fapt „la un termen îndepărtat“, se pot prezenta aspecte ale cumulării și toleranței substanțelor, ceea ce — pe bună dreptate — a ridicat interesul pentru metodologia nouă de cercetare cronică și, în ultimul timp, pentru aceea subcronică.

Experimentul cronic este un criteriu important pentru aprecierea toxicității substanțelor, care servește la urmărirea concentrațiilor maxime admisibile, problemă ce constituie o preocupare principală a toxicologilor, care vor trebui să găsească noi metode pentru aprecierea rapidă a acestei cifre. În legătură cu aceasta, s-a căutat (9) să se găsească o cale care să ducă la aprecierea preliminară a unor cantități limite de substanțe pe kg de produs :

$$\underset{\text{(oral)}}{\text{C.m.ad.}} = \frac{\text{D.L.}_{50} \cdot 1\,000}{5.\,a.\,25} = \frac{\text{D.L.}_{50} \cdot 8}{a} \quad \text{în care :}$$

a este parametrul corectiv al marginii de securitate respectivă (100, 500, 1 000, 10 000).

Desigur că în experimentul toxicologic intră o serie întreagă de factori care privesc mijloacele de testare și metoda experimentală, asupra cărora nu insistăm. Este deajuns să atragem atenția că nu există o regulă generală de comportare a animalelor față de toxice, la unele D.L.$_{50}$ observîndu-se discrepanțe uriașe ; *strofantina* s.c., de exemplu, are D.L.$_{50}$ egală cu 50—100 mg/kilocorp la șobolan și 0,1—0,4 mg/kilocorp la pisică sau cîine, în timp ce *stricnina* s.c. are același D.L.$_{50}$ (0,3—1 mg/kilocorp) pentru toate speciile, încît regula de calcul este destul de aproximativă. Un alt domeniu, cel al antitiroidienelor, ne furnizează exemplul propiltiouracilului, care, la șobolani, este de 5 ori mai activ decît tiamazolul, în timp ce la om, cel din urmă este de 10 ori mai activ decît propiltiouracilul (28). În domeniul tranchilizantelor ma-

jore, anumiţi derivaţi de fenotiazină, care la om se comportă ca deprimante ale comportamentului, produc la pisică sau cîine hipermotilitate şi agresivitate, aşa după cum morfina (depresoare a centrilor nervoşi) se comportă la pisică ca un excitant.

În ultimul timp, aprecierea agresivităţii unei substanţe se caută să se exprime în funcţie de concentraţia şi acţiunea ei în timp, după cum au arătat V. Galea şi Gh. Ionescu (8).

Nu trebuie neglijat nici riscul teratogen al medicamentelor, mai ales că între toxicitatea generală a unei substanţe şi puterea sa teratogenă nu există nici un raport, ceea ce complică experienţele pe animal (3, 27).

În încheiere, arătăm că toxicitatea acută, denumită şi criteriu de detectare a categoriei de toxic, foloseşte în special şobolanii şi cîinii, două specii de animale, una rozătoare şi alta nerozătoare, care metabolizează compuşii foarte asemănător omului. Totuşi, trebuie să ţinem seama că principiul toxicologic de bază, valabil, este acela după care, indiferent de testul în care se manifestă evident acţiunea toxică, el poate fi considerat probabil şi la om : aceasta ca o orientare profilactică. Tocmai de aceea, în experimentul pe animale se folosesc doze de 100 de ori mai mari, exprimate pe kilocorp, decît concentraţia maximă admisibilă sau dozele aplicate în practică. Experimental, s-a dovedit că omul este de vreo 10 ori mai sensibil la toxice decît şobolanii şi de vreo 8 ori decît cîinii ; o persoană bolnavă este de circa 10 ori mai sensibilă decît o persoană sănătoasă. Acest principiu este susţinut în toate lucrările recente de toxicologie, care caută să aprecieze limitele de securitate la om plecînd de la dozele experimentate pe animal (6).

BIBLIOGRAFIE

1. AUROUSSEAU M. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 3, p. 167.
2. BACQ M. Z., CHEYMOL J. şi colab. — Pharmacodynamie biochimique, 1954.
3. BOISSIER J. — *Presse méd.*, 1963, nr. 14.
4. CAUJOLLE F., MEYNIER D. — *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1957, vol. 141, nr. 17—18, p. 362.
5. CHIOSA L. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 3, p. 147.
6. DEICHMANN B. WILIAM — *Arch. Toxikol.*, 1963, vol 20, nr. 1, p. 1—11.
7. GALEA GH., ILIE E., BONA C. — *Med. interna* (Buc.), 1962, nr. 4, p. 393.
8. GALEA V., IONESCU GH. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, nr. 8, p. 365.
9. GALEA V., ARIEŞANU M. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, nr. 7, p. 385—390.
10. GUILLOT M. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 3, p. 175.
11. HAUSCHILD F. — Pharmakologie und Grundlagen der Toxicologie, 1960, p. 23—37.
12. IOANID N., TORJESCU V. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, nr. 5, p. 257—270.
13. IONESCU-STOIAN P. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 3, p. 129.
14. KILCHES R. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 3, p. 137.
15. KOELZER P., WEBER K. — *Arzneimittel Forsch.*, 1958, nr. 8, p. 544.

16. LEAKE C. D. — *J. Amer. med. Ass.*, 1948, nr. 138, p. 730.
17. MANTA I. — *Farmacia (Buc.)*, 1960, nr. 9, p. 609.
18. MARCU C., STERESCU N. — *Fiziol. norm. și patol.*, 1963, nr. 3, p. 223—232.
19. MARCU C. — *Viața med.*, 1963, nr. 13, p. 911.
20. MELICHAR M. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 3, p. 181.
21. NIESCHULZ O. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 3, p. 141.
22. PODLESNAIA A. I. — *Farmakologhiia i toksikologhiia*, 1962, nr. 5. p. 538—543.
23. RICHAUD A., HAZARD R. — Précis de thérapeutique et de pharmacologie, Ed. Masson, Paris, 1933 și 1950.
24. ROVATI L. A. — *Boll„ Chim. Farm.*, 1963, nr. 4.
25. SEPETLIEV D. — *Farmakologhiia i toksikologhiia*, 1962, nr. 4, p. 495.
26. FABRE R., TRUHAUT R. — Précis de toxicologie, Ed. Masson, Paris, 1960.
27. TUCHMANN DUPLESSIS — *Presse méd.*, 1963, nr. 3.
28. VALETTE G. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 3, p. 161.
29. VOICULESCU M. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 3, p. 155.

Articol intrat în redacție la 10.I.1966.

Indicele de clasificare: 615-015.13

FARMACIA
vol. XIV, nr. 7, anul 1966

Contribuţii la extragerea produselor vegetale prin vibroextracţie

P. Ionescu-Stoian, Petra Ban, I. Andrei, I. Bădescu, Dorina Dincă, Florica Mihăilescu

Lucrare efectuată în Laboratorul pentru controlul de stat al medicamentului

În cercetări anterioare s-a prezentat un aparat realizat de unii din noi pentru prepararea soluţiilor extractive şi s-au arătat rezultatele preliminare obţinute.

Scopul urmărit de noi în aceste cercetări a fost găsirea unei metode de extracţie mai perfecţionată, spre a înlocui metodele clasice utilizate în farmacii.

Dintre metodele clasice, farmacopeele folosesc mai mult percolarea şi macerarea simplă sau repetată. Aceste două metode sînt greoaie, necesitînd timp îndelungat şi din această cauză îşi găsesc aplicare în special în prepararea soluţiilor extractive alcoolice, cele apoase suferind descompuneri din cauza fermentaţiilor care au loc.

Altă metodă de extracţie, de dată relativ recentă, este turboextracţia propusă de N. Melichar (1), care se pretează, atît la prepararea soluţiilor extractive apoase, cît şi la a celor alcoolice. Această metodă prezintă avantajul că realizează o extracţie cu foarte bune randamente în timp scurt, însă are neajunsul că încarcă soluţiile cu substanţe balast, ceea ce duce la preparate nestabile.

În lucrări anterioare (2, 3, 4, 5, 6, 7) am arătat că vibroextracţia prezintă o serie de avantaje:

— se foloseşte un aparat simplu, rentabil chiar pentru unităţi mici, cum sînt farmaciile;

— timpul de extracţie durează 10—20 minute;

— se pot realiza cantităţi mici, de 100—500 ml soluţie extractivă apoasă sau alcoolică;

— evită acţiunea căldurii, care poate dăuna în unele cazuri.

Într-o lucrare anterioară (5) s-a urmărit aplicarea procedeului nostru la obţinerea de soluţii extractive apoase din frunze de digitala.

Pe baza datelor obţinute se constată că vibroextracţia timp de 7 minute dă rezultate comparabile cu infuzarea cu apă clocotită, rezultatele fiind uşor superioare extracţiei prin macerare.

Totodată, ca un fapt deosebit, s-a stabilit că gucozizii primari nu trec în secundari chiar după 7 zile de păstrare, pe cînd în macerate, hidroliza enzimatică este continuată pînă la scindarea aproape integrală a glucozizilor primari în secundari.

S-au preparat, de asemenea, tincturi din frunzele de digitala prin macerare, percolare şi vibroextracţie, folosind ca lichid extractiv alcoolul de 45, 70, 95°. Pe baza datelor obţinute de noi (6) s-a constatat că vibroextracţia a dat

rezultate comparabile cu percolarea și superioare macerării, dacă extracția se face cu alcool de 45°. Randamentele prin vibroextracție au fost inferioare percolării la extragerea cu alcool de concentrații mai mari, pentru aceeași durată de extracție. Ca și în cazul soluțiilor extractive apoase, în preparate predomină glucozizii primari, independent de concentrația alcoolică, spre deosebire de percolare și macerare, unde predomină glucozizii secundari la tincturile preparate cu alcool de 45°.

Prepararea tincturilor

Procedee de extracție	*Tra. Cinchonae* din coji cu 6,86% alcaloizi		*Tra. Ipecacuanhae* din rădăcină cu 2,14%	
	Principii active %	Reziduu %	Principii active %	Reziduu %
Macerare	—	—	—	—
Percolare	1,438 7	8,290 0	0,179 5	0,890 0
Vibroextracție 10 minute	0,928 5	5,230 0	0,172 5	1,331 0
Vibroextracție 20 de minute	1,112 1	5,960 0	0,179 4	1,230 0

În lucrarea de față am urmărit să extindem cercetările și la alte produse vegetale cu țesuturi mai compacte (coji, rizomi, rădăcini).

În acest scop s-au preparat tincturile de china, ipeca, geum, gențiana și primula, după metodele oficializate de farmacopei, în comparație cu vibroextracția. În toate cazurile extracția s-a făcut cu alcool de 70°.

Rezultatele obținute sînt trecute în tabelul I.

Din analiza datelor obținute de noi se desprind următoarele:

— vibroextracția a dat randamente apropiate de macerare și uneori superioare, cum se observă la tinctura de gențiana și primula;

Tabelul II

Tinctura	Sita			Creștere % față de sita II
	II	IV	VI	
Beladona	0,014	0,013	0,015	7,14
China	0,625	0,802	0,832	33,12
Geum	1,306	1,752	2,288	75,19
Ipeca	0,102	0,176	0,192	88,13
Primula	3,000 IH	3,600 IH	4,500 IH	50,00

Conservarea

Tinctura	Macerare sau perclorare						
	Preparare	Conservare					Preparare
		Sticlă brună		Sticlă incoloră			
		p.a. după 1 an	pierdere %	p.a. după 1 an	pierdere %		
China	1,438 0	1,421	1,17	1,386	3,76		1,020
Ipeca	0,172 5	0,130 6	24,29	0,122 5	29,00		0,172
Gei	1,885 0	1,875	0,53	1,875	0,53		1,752
Primula I.H.	5 000	4 300	14	4 200	16		4 545
Gențiana I.A.	16 100	21 740	—	19 320	—		17 380

— randamentele obținute de noi prin vibroextracție sînt apropiate de cele prin percolare, cu unele excepții, cum se observă la tinctura de primula, unde sînt ușor superioare, sau la tinctura de china, unde sînt puțin inferioare ;

— timpul optim de extracție este de 20 de minute, cînd se obține o ușoară creștere față de vibroextracția 10 minute, în special la unele coji și rădăcini. Menționăm că la soluțiile extractive apoase de digitala nu s-au observat diferențe în randamente între timpul de extracție de 7 minute și cel de 15 minute ;

Tabelul I

cu alcool de 70°

Tra. Gentianae din rădăcină cu 28 760 I.A.		*Tra. Primulae* din rădăcină cu 7 000 I.H.		*Tra. Gei* din rizom cu 15,74% tanin	
Principii active %	Reziduu %	Principii active %	Reziduu %	Principii active %	Reziduu %
16 100 I.A.	6,180	5 000	1,994	1,865 0	3,391 0
—	—	—	—	—	—
17 380 I.A.	5,959 0	4 545 I.H.	1,682 0	1,752 5	2,616 0
19 320 I.A.	5,840 0	5 550 I.H.	1,750 0	1,708 7	2,596 0

— reziduurile sînt mai mari la tincturile preparate prin macerare sau percolare, ceea ce denotă că cele preparate prin vibroextracție conțin o cantitate mai mică de substanțe balast și în consecință au o mai mare stabilitate.

Întrucît extracția prin cele trei procedee se bazează pe principiile osmozei și difuziunii, principii care sînt activate în cazul vibroextracției, s-a urmărit și rolul pe care îl are gradul de mărunțire în cazul produselor vegetale cu țesut lemnos, comparativ cu extracția din frunze.

Rezultatele sînt date în tabelul II.

Din analiza datelor obținute reiese că în cazul produselor vegetale cu țesut lax, puțin lignificat, cum este cazul frunzei de beladona, randamentul se mărește relativ puțin. Aceasta este în concordanță și cu observațiile făcute de noi anterior la extragerea frunzelor de digitala.

În cazul produselor vegetale cu țesut compact, prin mărunțirea produselor, randamentul crește cu 88,13% pentru sita VI, față de sita II, în cazul rădăcinii de ipeca, și cu 75,19% în cazul rizomului de geum, în aceleași condiții.

În a doua parte a lucrării s-a urmărit stabilitatea tincturilor preparate prin vibroextracție, comparativ cu a celor preparate prin metodele clasice.

În literatură, datele privitoare la conservarea tincturilor sînt destul de sumare și adesea contradictorii (6, 7, 8).

Tabelul III

timp de 1 an

Vibroextracție								
10 minute				20 de minute				
Conservare				Preparare	Conservare			
Sticlă brună		Sticlă incoloră			Sticlă brună		Sticlă incoloră	
p.a. după 1 an	pierderi %	p.a. după 1 an	pierderi %		p.a. după 1 an	pierderi %	p.a. după 1 an	pierderi %
0,988	3,16	0,978	4,12	1,081	0,980	9,35	0,998	7,68
0,139 1	19,13	0,136 5	20,62	0,179	0,142 2	20,57	0,134 6	24,79
1,752	0	1,750	0	0,708	1,702	0,85	1,702	0,85
4 000	12	3 950	13,10	5 550	4 790	13,70	4 790	13,70
19 320	—	19 320	—	19 320	24 840	—	24 840	—

În afara indicațiilor generale de păstrare în vase bine închise, ferite de lumină, numai cîteva limitează timpul de conservare la un an pentru tincturile ale căror principii active se modifică în timp (beladona, hiosciam, aconit) (9, 10).

Deși edițiile mai noi ale farmacopeelor sînt de acord în ceea ce privește păstrarea tincturilor în vase ermetic închise, ferite de lumină, nu există concordanță în ceea ce privește temperatura la care se păstrează tincturile.

Unele recomandă temepratura de 15—20° (11, 12, 13), iar altele (9, 14) recomandă ca păstrarea să se facă la loc răcoros.

F. R. VIII precizează că prin păstrarea la loc răcoros se înțelege temperatura de 6—15°.

Kern însă, consideră că păstrarea la un loc prea răcoros poate duce la precipitate, care se redizolvă numai parțial la temperatura camerei.

Wojahn explică precipitarea apărută prin suprasaturarea soluției, cînd temperatura de păstrare a tincturilor este mai mică decît temperatura de preparare.

A. Stawowczyk (15) a ajuns la concluzia că, la unele tincturi păstrate la temperatura camerei, pierderea în alcaloizi a fost mai mică într-o perioadă dată, decît în tincturile păstrate în pivniță, la temperatura de 5—15°.

Tincturile preparate de noi prin vibroextracție, macerare și percolare au fost păstrate în flacoane brune și incolore la temperatura camerei.

Întrucît reziduurile la tincturile preparate prin vibroextracție sînt mai mici, ceea ce presupune o mai mare stabilitate a preparatelor, s-au urmărit pierderile care au loc după un an de la preparare.

Rezultatele sînt date în tabelul III.

Din datele obținute de noi se constată următoarele:

— nu se observă diferențe în ceea ce privește pierderile după un an de conservare, între tincturile obținute prin vibroextracție sau prin celelalte două metode înscrise în farmacopee;

— tincturile păstrate la lumină arată pierderi sensibil apropiate față de cele păstrate la întuneric;

— cele mai mari inactivări se observă la tinctura de ipeca, ceea ce, de altfel, concordă și cu datele din literatură (18).

CONCLUZII

Soluțiile extractive apoase, cît și cele alcoolice preparate prin vibroextracție dau randamente similare celor preparate prin metodele clasice, macerare sau percolare.

— Timpul de preparare poate fi de 10 sau 20 de minute; în 10 minute are loc o încălzire a soluției la 22°, iar în 20 de minute la 23°.

— În ceea ce privește pierderile în principii active, în decursul conservării nu se observă diferențe la cele preparate prin vibroextracție, față de cele obținute prin macerare sau percolare.

— Reziduurile sînt mai reduse datorită încărcării tincturilor cu cantități mai mici de substanțe balast.

— Prin vibroextracție se pot prepara cantități mici de tincturi după metoda propusă de noi, de 100—500 g, ceea ce convine unităților mici, cum sînt farmaciile.

BIBLIOGRAFIE

1. MELICHAR, RUELL V., SOLIGH J. — *Čs. Farm.*, 1953, nr. 2, p. 338.
2. STANCIU N., CRUCEANU I., SAVOPOL E. — *Apt. Delo*, 1961, nr. 1, p. 85.
3. IONESCU STOIAN P., STANCIU N., SAVOPOL E., CRUCEANU I. — *Apt. Delo*, 1962, nr. 1, p. 75.
4. IONESCU STOIAN P., FAIT O., STANCIU N., SAVOPOL E., CRUCEANU I. — *Pharmazie*, 1961, vol. 3, p. 112.
5. IONESCU-STOIAN P. și colab. — *Pharmazie*, 1962, nr. 6, p. 361.

6. IONESCU-STOIAN P. şi colab. — *Pharmazie*, 1963, nr. 6, p. 433.
7. IONESCU-STOIAN P., CALCANDI V., CALCANDI I. —*Pharmazie*, 1965, nr. 4, p. 241.
8. BARI S. — *Pharm. Ztg. (Frankfurt)*, 1926, vol. 40, p. 623.
9. WOJAHN H. — *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, 1937, vol. 52, p. 1 485.
10. FOCKE I. — *Pharm. Ztg. (Frankfurt)*, 1926, vol. 45, p. 782.
11. x x x — Farmacopeea internaţională.
12. x x x — Farmacopeea jugoslavă ed. a II-a.
13. x x x — Farmacopea poloneză ed. a III-a.
14. x x x — R. R. VIII.
15. x x x — Farmacopeea britanică, 1958.
16. x x x — Farmacopeea sovietică, ed. a IX-a.
17. STAWOWCZYK A. — *Farmacja Polska*, 1961, vol. 19, p. 393.
18. PALL R. — *Acta pharm. hung.*, 1961, nr. 3, p. 223.

Articol intrat în redacţie la 19.I.1966.

Indicele de clasificare: 615.32-012

RECENZII

PRODUSE FARMACEUTICE FOLOSITE ÎN PRACTICA MEDICALĂ

Editura medicală, 1966, 530 p.

Apărută sub egida Ministerului Sănătăţii şi Prevederilor Sociale, lucrarea a fost alcătuită de un colectiv format din specialişti din diferite domenii. Ca autori figurează Vasilica Dumitrel, Florica Ionescu, I. Mateescu, S. Ştefănescu şi T. Tomescu, iar coordonatori ştiinţifici sînt I. Cruceanu, A. Duminică şi V. Ionescu. Materialul conţine date informative ştiinţifice şi tehnice referitoare la produsele şi preparatele farmaceutice cuprinse în nomenclatorul aprobat de Ministerul Sănătăţii şi Prevederilor Sociale. Cîteva capitole introductive se referă la schimbări de denumiri, condiţii generale de conservare a medicamentelor după Farmacopeea română ediţia VIII-a, condiţii generale de puritate. Urmează un indicator terapeutic în care medicamentele sînt grupate după modul de acţiune farmacodinamică. În continuare, sînt descrise produsele farmaceutice.

Primul capitol, cel mai cuprinzător şi cel mai important descrie produsele medicamentoase fabricate în ţară. Fiecare medicament este prezentat sub formă de monografie care cuprinde date privitoare la sinonime, forme farmaceutice, norma de calitate, condiţii de păstrare şi eliberare, acţiune terapeutică, indicaţii, contraindicaţii şi mod de administrare. Capitolul al doilea se referă la produsele farmaceutice importate şi cuprinde medicamentele experimentate şi avizate pentru a fi introduse în terapeutică.

Capitolele următoare descriu ape aromatice şi tincturi preparate în industrie, produse galenice elaborate în farmacii, plante şi ceaiuri medicinale, produse hematologice, seruri, vaccinuri şi produse biologice de diagnostic, produse diverse.

Lucrarea se distinge prin precizia şi concizia datelor şi reprezintă un preţios sprijin pentru activitatea medicilor şi farmaciştilor.

V. Stănescu

FARMAKOPEA POLSKA (FARMACOPEEA POLONEZĂ)

Ediția IV-a, vol. 1, 1965, 604 p.

Volumul I al recentei ediții al Farmacopeei poloneze cuprinde descrierea substanțelor și produselor farmaceutice devenite oficiale în 1965. Față de ediția anterioară se remarcă introducerea a numeroase substanțe medicamentoase noi. Partea introductivă include principiile generale adoptate cu privire la sistemul de măsuri și greutăți, temperatură, presiune etc. De asemenea, este introdus la începutul materialului un capitol de circa 50 pagini privitor la metodele fizice și fizico-chimice de analiză. Se remarcă prezența metodelor spectrofotometrice polarografice și cromatografice. De asemenea, a fost introdus un scurt capitol referitor la radioactivitate. În continuare, sînt descrise monografiile substanțelor farmaceutice ordonate alfabetic. Titlul principal al fiecărei monografii este dat în limba latină, după care urmează un subtitlu în limba poloneză, prescurtarea denumirii latine și sinonime.

A fost introdusă nomerclatura recomandată O.M.S., fie ca titlu principal sau ca sinonim. Este, de asemenea, semnificativă introducerea pentru majoritatea substanțelor și a unei prescurtări care devine singura admisă la prescriere de către medic.

În continuare, monografiile prezintă formulele chimice, proprietăți fizice mai importante, identificare și dozare. Sînt date indicații asupra condițiilor de păstrare. La marea majoritate a substanțelor medicamentoase sînt date atît dozele uzuale cît și cele maxime. La unele monografii au fost introduse metode mai noi pentru controlul medicamentelor. Comisia Farmacopeei poloneze anunță că al doilea volum va fi editat în 1967 și va cuprinde preparatele farmaceutice și o serie de metode de analiză și control.

V. Stănescu

Studiu privind otrăvirile cu frunze de *Conium maculatum* L

Gh. Borş, N. Ioanid
Lucrare efectuată în Laboratorul de toxicologie, Facultatea de farmacie, Bucureşti

Familia umbeliferelor cuprinde mai multe plante otrăvitoare şi unele au provocat adesea accidente mortale.

Încă din antichitate, cucuta mare *(Conium maculatum)* era cunoscută ca fiind o plantă veninoasă şi simptomele intoxicaţiei sînt legate de moartea lui Socrate.

Majoritatea otrăvirilor cu cucută sînt datorite confuziei dintre frunzele şi rădăcinile acesteia cu frunzele, rădăcinile sau rizomii unor plante comestibile (morcov, pătrunjel, ţelină, păstîrnac, gulii etc.).

Din literatura de specialitate rezultă că tentativele de crime şi sinucideri sînt rare.

Cucuta este mult răspîndită la noi. Poporul denumeşte cucută, atît *Conium maculatum* (cucuta mare), cît şi *Cicuta virosa* (cucuta de apă).

1. Cucuta mare *(Conium maculatum)* creşte spontan prin locuri necultivate şi exală un miros particular (de urină de şoarece). Toate părţile plantei conţin mai mulţi alcaloizi neoxigenaţi lichizi, dintre care cel mai important este coniina (conicina, cicutina, α-propilpiperidina), alcalină la turnesol şi fenolftaleină, are miros neplăcut şi este uşor antrenabil cu vaporii de apă.

Alături de coniină, planta mai conţine N-metilconiină şi γ-coniceină, ambele lichide antrenabile cu vaporii de apă, precum şi două baze solide, conhidrina şi pseudo-conhidrina.

Cercetările au arătat că în mai şi iunie rădăcinile conţin cantităţi mici de alcaloizi, spre deosebire de frunze, tulpină, flori şi seminţe, iar Lewin (9), Madaus şi Schindler (10) studiind conţinutul în alcaloizi, arată că pînă în momentul înfloririi, o dată cu dezvoltarea plantei, creşte şi cantitatea de alcaloid ($<1{,}5\%$).

Deşi alcaloizii din *Conium* sînt toxici, unele păsări (ciocîrliile, prepeliţele şi sturzii) pot consuma fără pericol această plantă, însă carnea lor devine toxică. După Janot şi Favre (6), doza mortală de alcaloizi totali pentru cobai este cuprinsă între 10 şi 20 mg/kilocorp, ingestia a 6—8 g de foi proaspete constituie o doză mortală pentru adult (3), iar coniina are ca doză letală 0,40—0,60 g.

2. Cucuta de apă *(Cicuta virosa)* creşte prin mlaştini, bălţi etc. Planta conţine o toxină, cicutoxina (rezină vîscoasă, care poate fi extrasă cu apă şi precipitată cu alcool).

După Denoel (2), toxicitatea acesteia este încă foarte discutabilă şi, pe lîngă cicutoxină, planta ar mai conţine un alcaloid încă nestudiat; doza letală de cicutoxină este socotită la 2—3 mg pentru broască şi la 5 mg/kilocorp pentru pisică.

Cazul de față fiind primul înregistrat la noi ne-a determinat a face acest studiu.

Din istoric, reiese că trei copii (de 3, 5 și 7 ani) au consumat în jurul orei 14 frunze de cucută, confundîndu-le cu cele de morcov.

La circa 2 ore de la ingestie, copiii prezintă vărsături, respirație grea, nu se pot ține pe picoare și devin palizi. Către ora 21 sînt transportați la spital ; în drum, cel mai mic (S. M. de 3 ani) intră în comă și subcombă.

Din foile de observație clinică întocmite (dr. Paragină) pentru supraviețuitori (S. R. de 5 ani și S. A. de 7 ani) reiese că aceștia au prezentat la internare amețeli, adinamie, tremurături generalizate, midriază, respirație stertoroasă, neregulată, puls bradicardic și vărsături, în conținutul cărora se constată fragmente de frunze. După două zile copiii părăsesc clinica vindecați.

Din raportul medico-judiciar întocmit (dr. Gh. Zgîrcu) privitor la victima S. M. rezultă că acesta a sucombat la circa șapte ore de la ingerarea frunzelor. La autopsie, în afară de faptul că stomacul conține o cantitate apreciabilă de alimente nedigerate constituite din resturi vegetale verzi, prezentînd miros particular, nu se constată nimic deosebit.

Pentru examenul toxicologic au fost recoltate : creier, plămîni, rinichi, intestine cu conținut, sînge și ficat, stomac și conținut.

Partea experimentală. Deoarece caracterele micrografice ale cucutei sînt caracteristice, am separat din conținutul stomacal resturile de vegetale (circa 25 g), prezentînd miros pronunțat ca cel de urină de șoarece, care, examinate botanic și farmacognostic *, s-au dovedit a fi în adevăr de *Conium maculatum.*

O dată stabilită planta am procedat la dozarea alcaloizilor din fragmentele izolate din stomacul victimei, cît și dintr-o probă recoltată de noi din raionul Budești regiunea București.

În acest scop, planta mărunt tocată se extrage (1) la cald (6—8 ore) pe baie de apă cu alcool 95°, se presează și se repetă extracția. Extrasele alcoolice reunite, filtrate, se acidulează cu acid clorhidric 10 N (pH = 2), după care se îndepărtează alcoolul în vid (35—40°). Reziduul se ia cu apă, se filtrează se adaugă jumătate din volum soluție saturată de clorură de sodiu și se antrenează cu vapori de apă pînă ce picăturile de distilat nu mai albăstresc hîrtia roșie de turnesol și nu mai precipită cu reactivii generali ai alcaloizilor. Se extrage antrenatul în pîlnie de separație de trei ori cu cîte 50 ml cloroform. Se reunesc extrasele cloroformice și se epuizează de trei ori cu cîte 15 ml acid clorhidric 0,5 N. Se culege soluția clorhidrică într-un balon cotat de 50 ml și se completează la semn cu acid clorhidric 0,5 N.

Dozarea alcaloizilor s-a făcut sub formă de silicowolframat (7) ; planta recoltată de noi conține 0,5232 g% alcaloizi totali exprimați în coniină. După aceeași tehnică am izolat și dozat alcaloizii din fragmentele vegetale găsite în stomacul victimei, care conțin 0,4322 g% alcaloizi totali.

Printre metodele moderne folosite pentru separarea și identificarea alcaloizilor din fructele de *Conium maculatum,* literatura indică cromatografia pe hîrtie (4), electroforeza (8) și cromatografia în strat subțire pe gel de siliciu G (11).

Cum în literatura consultată nu am găsit că pentru cercetarea coniinei din materialul biologic s-ar fi folosit cromatografia, ne-am oprit la această metodă.

În acest scop, soluția clorhidrică de alcaloizi obținută mai sus se evaporă la sec pe baia de apă. Reziduul se reia cu alcool etilic și se cromatografiază ascendent pe hîrtie. Am folosit benzi de hîrtie cromatografică Schleicher-Schüll 602 h.P. de 58/6,5 cm, avînd linia de start situată la 3,5 cm de marginea infe-

---

* De tov. dr. S. Forstner de la Laboratorul de botanică și tov. dr. Lia Sommer de la Laboratorul de farmacognozie, I.M.F., București, cărora le mulțumim și pe această cale.

Tabelul I

Nr.	Organele luate în lucru	g	Rezultat
1	Ficat	130	+
2	Stomac	50	+++
3	Sînge	100	(+)
4	Intestine și conținut	170	++
5	Plămîni	70	(+)
6	Rinichi	90	+
7	Creier	200	(− −)

+++ reacție intens pozitivă;
++ reacție pozitivă;
+ reacție slab pozitivă;
(+) reacție slab pozitivă, dar încă sigură;
(− −) reacție negativă.

rioară a hîrtiei, spălată în prealabil cu acid clorhidric N, apoi cu apă distilată și uscată spontan la aer.

Pentru developare am încercat mai multe sisteme: butanol acid formic-apă (12 : 1 : 7); dicloretan-acid acetic-apă (10 : 4 : 1); butanol-acid acetic-apă (4 : 1 : 5) și n-pentan-b-butanol-acid clorhidric N (9 : 3 : 2). Dintre toate sistemele, amestecul n-pentan-n-butanol-acid clorhidric N (9 : 3 : 2) ne-a dat deplină satisfacție.

Pentru evidențierea petelor ne-am folosit de reactivul Dragendorff modificat de Munier (12), cu care spoturile de alcaloizi apar colorate în roșu-portocaliu. Deoarece uscarea cromatogramelor pulverizate cu acest reactiv se face greu și atmosfera încăperii miroase puternic a acid acetic, am înlocuit reactivul Munier cu reactivul Thies-Reuther (14) (soluție de iodobismutat de sodiu în aceatat de etil), dar și acesta nu ne-a dat satisfacție. Spoturile fiind solubile în acetat de etil, difuzează pe suprafața hîrtiei, se deplasează de la linia de sosire și schimbă valorile Rf. Din această cauză am folosit reactivul Dragendorff preparat de Munier (13) după o altă formulă, în care înlocuiește acidul acetic cu acid tartric. Acest reactiv este mai stabil și mai sensibil pentru cercetarea alcaloizilor din conium. Cromatogramele stropite cu acest reactiv în dreptul spoturilor de alcaloid prezintă totdeauna aceeași culoare roșie-portocalie.

În condițiile noastre de lucru, pentru coniină am obținut Rf = 0,68, care a fost verificat în condiții identice de experimentare cu o soluție alcoolică standard de coniină Merk, precum și prin reacția de formare a ditiocarbamatului de cupru (5).

Aplicînd cromatografia pe hîrtie Watman 20 și folosind sistemul pentan terțiar-butanol terțiar-acid clorhidric N, pentru cercetarea alcaloizilor din semințele de *Conium*, Fairbairn și colab. (4) obțin Rf: 0,66 pentru coniină, 0,55 pentru metilconiină, 0,43 pentru conhidrină și 0,32 pentru γ-coniceină.

Pentru alcaloizii izolați din plantă, folosind tehnica indicată mai sus întrebuințînd sistemul n-pentan-n-butanol-acid clorhidric N (9 : 3 : 2) și hîrtie cromatografică Schleicher-Schüll 602 h.P, noi am obținut pentru coniină Rf 0,68. Alături de acest spot am mai obținut și alte două (Rf 0,54 și 0,32), pe care, din lipsă de substanță de referință, nu le-am putut identifica, dar care, după datele din literatură (Rf = 0,55 și Rf = 0,32), corespund la n-metilconiină și respectiv γ-coniceină, singurii alcaloizi din *Conium* antrenabili cu vapori de apă.

Pentru izolarea alcaloizilor din organele victimei, acestea, după ce au fost mărunt diviziate și acidulate (pH = 2—2,5) cu soluție de acid clorhidric 10 N, au fost tratate cu alcool etilic de 95° conform metodei clasice (Stas-Otto-Ogier).

După filtrare se procedează mai departe după tehnica descrisă mai sus. Soluția clorhidrică obținută în final a fost supusă cromtografiei ascendente folosind sistemul n-pentan-n-butanol-acid clorhidric N (9 : 3 : 2). Organele victimei fiind proaspete și fenomenul de putrefacție neinstalat, diferențierea eventuală a ptomainelor de coniină după stropirea cromatogramelor cu soluție de ninhidrină 1% în alcool etilic concentrat a dat rezultate negative.

Folosind cromatografia ascendentă pe hîrtie prin determinarea Rf și prin reacția Feigl (5), am constatat prezența coniinei în unele din organele victimei. Intensitatea petelor a fost înscrisă prin semne. Rezultatele se găsesc în tabelul I.

Pentru a studia acțiunea putrefacției asupra coniinei, organele au fost conservate la rece timp de 45 de zile după ce au fost reexaminate. Izolarea s-a făcut după tehnica mai sus indicată. Cromatogramele stropite cu reactiv Munier modificat (13) au arătat absența alcaloizilor. În schimb, stropite cu soluție 1% ninhidrină în alcool etilic, au prezentat spoturi colorate în violet, datorite ptomainelor.

CONCLUZII

Din cele de mai sus rezultă :

Otrăvirile cu cucută *(Conium maculatum)* sînt foarte rare și în practica noastră acesta este primul caz întîlnit.

Dozarea alcaloizilor totali din plantă poate fi făcută gravimetric sau cu silicowolframat.

Izolarea alcaloizilor din viscere poate fi realizată prin metoda clasică (Stas-Otto-Ogier), iar separarea lor ulterioară prin antrenarea cu vapori de apă.

Prin cromatografie ascendentă pe hîrtie, folosind sistemul n-pentan-n-butanol-acid clorhidric N (9:3:2) am putut separa alcaloizii din fragmentele de plantă izolate din stomac și identifica chimic și cromatografic coniina din organele victimei. După intensitatea și mărimea spoturilor — în afară de stomac și intestine — au fost găsite cantități mai mici de coniină în rinichi, ficat , plămîni și sînge.

Prezența coniinei în plămîni și rinichi confirmă ipoteza lui Richter (15) după care alcaloidul este repede absorbit de mucoase și se elimină în proporție de 10—15% nealterat, în interval de 24 de ore, prin respirație și urină, ceea ce explică de altfel cantitățile mici de alcaloid găsite de noi în ficat, rinichi și plămîni.

Coniina nu rezistă la acțiunea putrefacției, după 45 de zile nemaifiind posibilă punerea ei în evidență nici chiar pe cale cromatografică.

BIBLIOGRAFIE

1. CROMWELL T. B. — *Biochem. J.*, 1956, p. 259 ; *Ref. Z. Anal. Chem.*, 1957, nr. 157, p. 232.
2. DENOEL A. — Materia medicale vegetale, ed. a II-a, p. 724, Edit. Presse universitaire, Liege, 1958.
3. FABRE R., TRUHANT R. — Precis de toxicologie, vol. II, p. 400, Edit. d'enseignement, Paris, 1961.
4. FAIRBAIM W. J., SUWAL P. — *Acta Pharm. Helv.*, 1959, nr. 34, p. 560 ; *Ref. Z. Anal. Chem.*, 1960, nr. 177, p. 239 ; *Phytochemistry*, 1961, nr. 1, p. 38 ; *Ref. Bul. Signal*, 1962, nr. 13, p. 8 013.
5. FEIGEL F. — Spot test in organic analysis, p. 274, Edit. Elsevier Publishing, Amsterdam, 1960.
6. JANOT M., FAVRE CH. — *Bul. Soc. Sci. Pharmacol.*, 1929, nr. 31, p. 529.
7. JAVILLIER M. — *Bul. Sci. Pharmacol.*, 1910, nr. 17, p. 315.
8. KAGRON T., HASIMATO J., MARI J., KIMURA M. — *J. Pharm. Soc. Japan.*, 1953, nr. 73, p. 805 ; *Ref. Z. Anal. Chem.*, 1955, nr. 145, p. 448.
9. LEWIN L. — Traite de toxicologie, p. 671, Edit. Doin, Paris, 1903.
10. MADAUS G., SCHINDLER — *Arch. Pharm.*, 1938, p. 276.
11. MOLL F. — *Arch. Pharm.*, 1963, nr. 205, p. 296 ; *Ref. Anal. Abstr.*, 1964, p. 740.
12. MUNIER R., MACHEBOEUF M. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1951, nr. 33, p. 846.
13. MUNIER R. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1953, nr. 35, p. 1 225.
14. THIES H., REUTHER F. — *Naturwiss.*, 1954, nr. 41, p. 230.
15. RICHTER E. H. — *Wiener Tierärztliche Montsschrift*, 1964, nr. 51, p. 504.

Articol intrat în redacție la 30.XII.1965.

Indicele de clasificare: 615.786.1

FARMACIA
vol. XIV, nr. 7, anul 1966

Contribuţii la prepararea colirului cu clorhidrat de clortetraciclină

E. Savopol, Ştefania Baliu, I. Marinescu, Silvia Boteanu

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice

Odată cu apariţia antibioticelor, folosirea acestor inhibitori biologici în oftalmologie şi-a cîştigat un loc important.

Prin acţiunea lor rapidă, nelăsînd să se instaleze leziuni anatomice ale membranelor oculare sau oprind progresia leziunilor atunci cînd acestea există, ele prezintă superioritate faţă de terapeuticele clasice.

Prin folosirea locală a antibioticelor se urmăreşte să se obţină concentraţii mari de principiu activ în interiorul ochiului, greu de realizat pe cale sanguină.

Aplicaţiile locale cu antibiotice sînt frecvent folosite în terapeutică, iar dintre acestea, colirele cu clorhidrat de clorteraciclină se administrează local într-un mare număr de infecţii oculare produse de coci gram-pozitivi şi bacili gram-negativi.

Ele sînt eficace, de asemenea, în forme de keratite, în keratoconjunctivită epidemică sau în tranom.

Clorhidratul de clortetraciclină (aureomicină) este o substanţă amfoteră de culoare galben-aurie, care se descompune încet sub influenţa luminii. Este solubilă 1,4% dînd o soluţie acidă (pH 2,5—3). În acest mediu, soluţiile apoase de aureomicină sînt relativ stabile, în mediu alcalin însă, soluţiile îşi pierd repede activitatea.

Deoarece însă soluţiile cu pH acid sînt iritante pentru mucoasa oculară, problema colirelor cu aureomicină poate fi rezolvată, fie prin găsirea unui pH optim atît pentru mucoasă, cît şi pentru stabilitatea soluţiei, fie prin adăugarea unor substanţe capabile să asigure păstrarea activităţii în timp a substanţei la un pH optim.

Neuwald indică la prepararea colirelor cu clorhidrat de clortetraciclină o cantitate mică sau egală de clorură de sodiu şi borat de sodiu. obţinîndu-se astfel un colir izotonic şi izohidric.

Prin tamponarea soluţiei cu borat de sodiu, pH-ul se apropie de neutralitate, realizîndu-se un colir mai bine tolerat de mucoasa oculară, dar a cărui activitate terapeutică este redusă.

După K. Nakano, pH-ul optim conservării aureomicinei în colire în mediul apos este 6,8 în vehicul tamponat prin adăugare de sulfat de sodiu, E.D.T.A. și acid ascorbic.

În Farmacopeea S.U.A. ediția a XV-a, preparatele oftalmice cu aureomicină sînt amestecuri uscate care se compun din: antibiotic, clorură de sodiu și borat de sodiu, avînd pH-ul cuprins între 8,0 și 8,4, solubilizîndu-se înainte de utilizare. Aceste preparate păstrate la rece își mențin activitatea 24—48 de ore.

În prescripțiile magistrale se obișnuiește prepararea colirului cu aureomicină după formula:

Rp. Aureomicină 0,05 g
Clorură de sodiu $\overline{aa}$
Borat de sodiu 0,05 g
Apă distilată q.s.ad 10,0 ml

Soluția este clară, nu hidrolizează în timp, apare pH-ul cuprins între 8,4 și 8,6 și prezintă avantajul unei activități crescute, prin formarea complexului borat de aureomicină.

Prezintă însă inconvenientul că după 48 de ore de la preparare, soluția își schimbă aspectul, colorîndu-se în galben-brun, devenind tulbure.

Urmărirea activității antibiotice a acestui colir arată că ea a scăzut cu 63—65% după păstrare timp de șapte zile la temperatura de 24°.

Rezultatele determinărilor noastre sînt redate în tabelul I.

Tabelul I

Intervalul	U.I. antibiotic pe ml soluție			Activitate %		
	Proba I	Proba II	Proba III	Proba I	Proba II	Proba III
La preparare	950	970	960	%	%	%
2 zile	827	820	830	82,80	84,53	86,43
3 zile	771	774	762	81,15	80,00	79,36
4 zile	598	558	578	62,95	54,66	60,20
7 zile	377	360	363	39,68	36,49	37,81
14 zile	276	230	253	29,10	23,71	26,35
21 de zile	—	—	—	0	0	0

Procentul mare de scădere a activității antibiotice a acestui colir arată, pe de o parte, că stabilitatea aureomicinei nu este satisfăcătoare la pH 8,4—8,6, care este însă favorabil mucoasei oculare, iar pe de altă parte, că tratamentul cu acest antibiotic în aplicațiile locale nu poate fi prelungit mai mult de 5 zile cu aceeași soluție.

Pentru a evita inactivarea aureomicinei, s-a propus separarea ingredientelor în două soluții, din care una conține antibioticul, iar cealaltă restul de substanțe dizolvate în jumătate din cantitatea de apă prescrisă, urmînd ca înainte de administrare să se amestece din fiecare flacon un număr egal de picături.

Modul de folosire a acestui colir este totuși destul de dificil pentru majoritatea bolnavilor.

Propunerile de a se mări solubilitatea antibioticului și a asigura o stabilitate mărită a clorhidratului de clortetraciclină prin utilizarea

acidului ascorbic sau a glucozei, verificate de noi, au arătat că aceste substanţe nu influenţează stabilitatea colirului cu aureomicină.

Ne-am propus să luăm în studiu mai multe formule conţinînd cantitatea de 0,10 g clorhidrat de clortetraciclină în 10 ml apă, la diferite pH-uri, asociind acid boric sau borat de sodiu în cantitate de 0,30 g, cu sau fără clorură de sodiu, precum şi aceleaşi formule la care s-au adăugat 0,30 g uree şi metilceluloză 0,10 g.

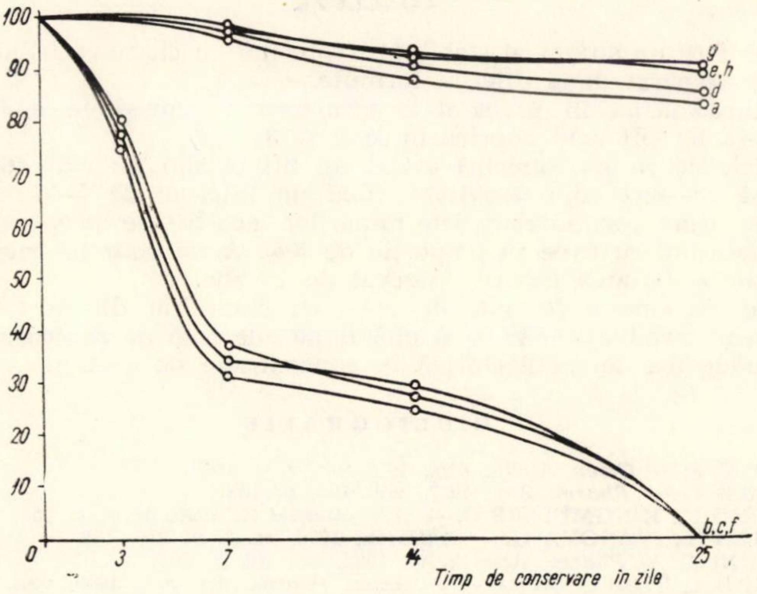


Fig. 1

Încercările noastre de a mări solubilitatea clorhidratului de clortetraciclină prin adaos de uree şi în acelaşi timp de a asigura stabilitatea colirului pentru minimum 15 zile, la temperatura camerei, au dus la următoarele rezultate (fig. 1):

— Soluţia apoasă de clorhidrat de clortetraciclină 1% la un pH 2,5 se colorează în galben-brun, se tulbură după două zile, iar activitatea antibiotică scade cu 13% după un interval de 15 zile (*a*).

— Colirul avînd aceeaşi cantitate de aureomicină, preparat cu adaos de borax 3% la pH 8, cu toate că are aceeaşi activitate antibiotică la preparare, pierde 60% din activitatea sa după un interval de şapte zile, iar după 15 zile îşi pierde complet activitatea (*b*).

— Scăderea activităţii soluţiei preparate cu borax nu este influenţată de prezenţa clorurii de sodiu în proporţie de 9% (*c*).

— Înlocuirea boratului de sodiu cu acid boric, pentru a se menţine pH acid, duce la obţinerea unui colir a cărui stabilitate este mai bună (*d*).

— Adăugarea de uree în proporţie de 3% la colirul cu aureomicină cu un pH 2,5—2,8 duce la o stabilitate mai bună a acestuia, scăderea activităţii după intervalul de 15 zile fiind de cel mult 8% (*e*).

— Adăugarea de uree la colirul preparat cu borax nu influenţează semnificativ stabilitatea acestuia (*f*).

— Adăugarea de acid boric sau clorură de sodiu la colirul cu uree, de asemenea nu influenţează stabilitatea acestuia (*g*, *h*).

Pe baza rezultatelor obţinute, colirul cu clorhidrat de clortetraciclină prelucrat cu 3% uree prezintă cea mai bună stabilitate: această formulă a fost înscrisă în noua ediţie a Farmacopeei.

Pentru îmbunătățirea colirului cu clorhidrat de clortetraciclină și uree, care a dat cele mai bune rezultate în determinările stabilității preparatului, s-a adăugat acestui colir o cantitate de 1% metilceluloză. Adaosul de metilceluloză, mărind vîscozitatea secreției lacrimale, prelungește contactul medicamentului cu mucoasa oculară. Această soluție, urmărită din punctul de vedere al activității antibiotice, s-a păstrat 15 zile cu o slabă modificare a activității.

Colirul este recomandabil ori de cîte ori se urmărește prelungirea acțiunii antibioticului.

CONCLUZII

Se face un studiu al stabilității colirului cu clortetraciclină (aureomicină) preparat după diferite formule.

Aureomicina în preparatele oftalmice se dovedește a fi relativ stabilă la un pH acid cuprins între 2 și 3.

Colirele cu aureomicină avînd un pH alcalin nu sînt stabile, ele pierzînd 50—80% din activitate după un interval de 5—7 zile.

În urma rezultatelor determinărilor noastre se propune stabilizarea colirului cu uree în proporție de 3%. Acest colir își menține satisfăcător activitatea într-un interval de 15 zile.

Se propune o formulă de colir cu clorhidrat de clortetraciclină cu aceeași stabilitate, dar cu o mai bună aderență de mucoasa oculară, prin adăugarea de metilceluloză în concentrație de 1—2%.

BIBLIOGRAFIE

NEUWALD F. — *Osten Apoth. Ztg.*, 1955, nr. 9, p. 168.
NEUWALD F. — *Pharm. Ztg.*, 1957, vol. 102, p. 1037.
SOEHNING K., KINGMÜLLER O. — *Arzneimittel Z.*, 1959, nr. 9, p. 257.
PLAVELES H., IVANOVA G. — *Antibiot.*, 1956, nr. 2, p. 136—138.
MENGHINI C. — *Pharm. Acta. helv.*, 1952, vol. 27, p. 191.
SETNIKAR I., TEMELCON O. — *J. Amer. Pharm. Ass. Sci.*, 1959, vol. 48, p. 628.
DANILOVIC A. — *Arch. farm.*, 1960, nr. 5, p. 329—354.
MÜNZEL K. — *Schweiz. Appoth. Ztg.*, 1961, nr. 4, p. 49—55 ; nr. 6, p. 97—107 ; nr. 7, p. 113—121.
SEIKOVA G. — *Farmaţia (Sofia)*, 1961, nr. 3, p. 39—41.
TROSE D. — *Pharmazie*, 1962, nr. 2.
MOHRSHÜLZ W. — *Pharm. Ztg.*, 1963, vol. 89, p. 701.
BOYMOND P., JASPERSEN H. — *Schweiz. Appoth. Ztg.*, 1962, vol. 100, p. 137.
*** — U.S.P., ed. a XV-a, 1950, p. 433.
BALȘ M. G. — Antibiotice, ed. a II-a, p. 296.

Articol intrat în redacție la 12.X.1965.

Indicele de clasificare: 615.778—012

FARMACIA
vol. XIV, nr. 7, anul 1966

Tonicitatea și pH colirelor din F. R. VIII

O. Bugnariu, V. Filipaș, A. Popovici
Lucrare efectuată la Disciplina de farmacie galenică, I.M.F., Cluj

Farmacopeea română ediția a VIII-a marchează un salt calitativ și în ceea ce privește soluțiile oftalmice față de farmacopeele anterioare editate, salt ce reflectă un nivel superior în evoluția profesiei de farmacist.

Monografia de generalități și monografiile speciale privite în ansamblu răspund exigenței care se impune tehnologiei de preparare a colirelor, dînd farmacistului practician îndrumări concrete pentru preparate de calitate.

Legat de elaborarea colirelor, atît pentru cele oficinale, cît și pentru cele magistrale, se pot ridica unele întrebări privind tonicitatea și pH-ul. Lucrarea de față își propune să răspundă acestor probleme pe baza unor determinări de laborator și a unor considerente teoretice, referindu-se numai la soluțiile oftalmice al căror solvent este apa sau soluții apoase.

Ansamblul de factori hotărîtori în scopul preparării corecte a unei soluții oftalmice de calitate sînt : pH-ul, tonicitatea, stabilitatea și sterilitatea. Nerespectarea parțială sau integrală a acestor condiții este o abatere ce nu poate fi acceptată decît din motive excepționale. Acești factori nu sînt aleși arbitrar, ci caută să corespundă, fie condițiilor fiziologice ale ochiului, fie să asigure principiului activ un maxim de stabilitate fizico-chimică, respectiv o acțiune farmacodinamică sigură.

Studiind compoziția fiecărui colir oficinal se observă preocuparea farmacopeei de a răspunde, prin ingredientele înscrise, condițiilor amintite.

TONICITATEA

În ceea ce privește tonicitatea, atît la monografia de generalități, cît și la monografiile de soluții oftalmice, farmacopeea insistă ca preparatele să răspundă acestei condiții, indicînd ca vehicul soluții simple sau soluții tampon izotonice. Apa singură ca vehicul pentru substanța activă este caz excepțional și este indicată doar pentru sărurile coloidale de argint, despre care farmacopeea spune că nu trebuie izotonizate. Dar și în cazul soluțiilor oftalmice preparte cu aceste substanțe

Controlul tonicității colirelor preparate conform F.R.VIII. și cantitățile de izotonizant calculate soluții de NaCl 0,90% (g/g), avînd

Nr. crt.	Soluția oftalmică de:	Punct crioscopic determinat	Substanța izotonizantă
		1	2
1	Azotat de argint 1% (F.R.VIII)	0,59	$NaNO_3$
2	Sulfat de atropină 1% (F.R.VIII)	0,56	H_3BO_3
3	Cloramfenicol 0,5% (F.R.VIII)	0,56	H_3BO_3
4	Clortetraciclină 1%	—	Uree
5	Salicilat de fizostigmină 0,25% (F.R.VIII)	0,61	H_3BO_3
6	Nitrat de pilocarpină 2% (F.R.VIII)	0,69	$NaNO_3$
7	Nitrat de pilocarină 1%	0,56	$NaNO_3$
8	Rezorcinol 1% (F.R.VIII)	0,57	H_3BO_3
9	Rezorcinol 1% dizolvat în soluție izotonică de acid boric (F.R.VIII)	0,77	H_3BO_3
10	Sulfacetamidă sodică 10% (F.R.VIII)	—	—
11	Sulfat de zinc 0,25% (F.R.VIII)	0,56	NaCl
12	Sulfat de zinc 0,50%	0,53	NaCl
13	Sulfat de zinc 1%	0,53	NaCl
14	Sulfat de zinc 0,20% cu soluții de adrenalină oficinale 1%	0,56	NaCl
15	Sulfat de zinc 0,20% cu soluții de adrenalină oficinale 1% dizolvate în soluție izotonică de acid boric (F.R.VIII)	0,66	H_3BO_3
16	Soluție izotonică de acid boric 1,9% (F.R.VIII)	0,60	—
17	Soluție de acid boric 2,2%	0,72	—
18	Solvent pentru soluții oftalmice (F.R.VIII)	0,54	NaCl
19	Clorură de sodiu 0,90%	0,55	NaCl
20	Clorură de sodiu 0,95%	0,60	NaCl

Observație: au fost considerate izotonice soluțiile în care cantitatea de izotonizant înscrisă de farmacopee coincide cu

există în literatură tendința de a folosi ca solvent o soluție apoasă de mercasept în proporție de 1 : 50 000 și deci nu numai apa (12).

Aplicîndu-se însă colirelor oficinale formula pentru calcularea cantității de izotonizant, în scopul controlului tonicității, înscrisă la monografia de injectabile, s-ar părea că F. R. VIII acordă izotonizării o importanță secundară, deoarece prin acest procedeu cantitățile de izotonizant obținute, pentru unele colire sînt adesea, fie mai mici, fie mai mari, decît cele prevăzute de F. R. VIII la monografiile respective

Tabelul I

după diferite criterii. Criteriul de referință este punctul crioscopic 0°,52, care corespunde unei concentrația moleculară 0,2308 (F.R.VIII.)

Cantități de izotonizant calculate pt. 100 g soluție					
Farmacopeea daneză, 1948 grafice	Metoda tabelelor cu echivalent NaCl: Hamerlind	Metoda tabelelor cu echivalent NaCl: Oțeleanu și Stănescu	Formula de la „Injectabilia" F.R. VIII	Cantități de izotonizant, conform F.R.VIII în soluții oficinale și magistrale	Observații
3	4	4'	5	6	
1,04	0,83	—	0,87	1	Soluție izotonică ; după 4,5 ușor hipertonică
1,56	1,41	1,3	Hipertonică 0,2308–0,3925	1,5	Soluție izotonică ; 4,5 hipertonică
—	1,23	1,26	Hipertonică 0,2308–0,3925	1,6	Soluție izotonică ; 4,5 hipertonică
—	0,81	—	Hipertonică 0,2308–0,388	3	Soluție hipertonică
1,73	1,72	1,58	0,90	1,9	Soluție ușor hipertonică
0,85	0,64	0,77	0,68	1	Soluție ușor hipertonică
1,21	0,98	1,11	0,84	1	Soluție izotonică
1,31	1,24	—	0,58	1,3	Soluție izotonică-hipertonică 4,5
—	Hipertonică		—	1,9	Soluție hipertonică
—	Hipertonică		—	—	Soluție hipertonică
0,78	0,632	0,63	0,65	0,70	Soluție izotonică
0,58	0,59	0,59	0,58	0,58	Soluție izotonică
0,52	0,52	0,51	0,48	0,48	Soluție izotonică
0,87	0,87	0,88	0,85	0,85	Soluție izotonică
1,8	Hipertonică		—	1,9	Soluție ușor hipertonică
1,9	—	—	0,88	1,9	eroare 13 % soluție izotonică (hipertonică 5)
—	Hipertonică		—	—	Soluție ușor hipertonică
0,23	0,23	0,18	Hipertonică 0,2308–0,3024	0,23	Soluție izotonică
—	—	—	0,894	0,90	eroare 7 % soluție izotonică
—	Hipertonică		—	—	eroare 6 % soluție ușor hipertonică

aceea dedusă din calcul în baza criteriului 3 (Farmacopeea daneză).

(cazul colirelor cu atropină, clorhidrat de clortetraciclină, pilocarpină, rezorcinol, azotat de argint, vehicul cu acid boric 1,9%, vehicul tampon oftalmic).

Se pune deci problema aprecierii poziției farmacopeei față de tonicitatea colirelor oficinale și magistrale, precum și a criteriilor care au stat la baza directivelor cu referire la tehnologia lor.

În acest scop a fost necesar să se prepare colirele oficinale, solvenții și unele colire magistrale și să se determine tonicitatea practic

prin punctul de congelare (10, 2), cunoscută fiind aprecierea că valori reale despre tonicitatea unei soluţii se pot face numai prin experiment şi că nici unul din sistemele de calcul nu egalează determinările făcute experimental (13).

Faţă de solventul pur, soluţia, fie de electrolit, fie de neelectrolit, manifestă o creştere a presiunii osmotice şi a punctului de fierbere, precum şi o scădere a punctului de congelare şi a tensiunii de vapori, proprietăţi ce depind numai de numărul particulelor, fie ele ioni, molecule sau agregate de molecule şi nu de natura lor. Aceste proprietăţi denumite şi coligative sînt în concordanţă între ele şi permit, pentru soluţiile diluate, ca prin determinarea uneia dintre ele să se deducă indirect şi celelalte, pe baza principiului : două soluţii diluate de substanţe diferite, preparate în acelaşi solvent, avînd aceeaşi coborîre a punctului de congelare faţă de solventul pur, vor avea presiuni osmotice egale.

Determinarea coborîrii punctului de coagulare este procedeul de laborator cel mai accesibil şi mai larg utilizat pentru aflarea tonicităţii soluţiilor oftalmice.

Interpretarea rezultatelor experimentale s-a făcut comparativ cu date semnalate în literatura de specialitate (1—15), precum şi cu datele furnizate prin calculul după diverse criterii şi formule obişnuite în practica de receptură (2, 8, 10, 14). Rezultatele sînt cuprinse în tabelul I.

Studiind tabelul I se pot trage o serie de concluzii, şi anume :

1. De acord cu cele mai actuale interpretări, F. R. VIII consideră serul lacrimal de aceeaşi tonicitate cu serul sanguin, respectiv cu o soluţie de clorură de sodiu 0,90%, avînd factorul de presiune osmotică egal cu 0,230 8, căreia îi corespunde o coborîre a punctului de congelare cu 0,52° faţă de solventul pur (10, 3, 2, 13).

2. Cu excepţia colirelor de sulfacetamidă sodică 10% şi clorhidrat de tetraciclină 1%, colirele oficinale, precum şi colirele magistrale preparate după normele de preparare ale monografiei de generalităţi pot fi considerate, practic, izotonice cu serul lacrimal şi deci lipsite de efect dureros, avînd puncte crioscopice cuprinse între — 0,53 şi — 0,77.

Trolle-Lassen, experimentînd pe 30 de persoane toleranţa ochiului pentru soluţii de clorură de sodiu de tonicităţi diferite, constată lipsa senzaţiei de durere pentru concentraţiile cuprinse între 0,70 şi 1,4%. În general, se admit ca limite pentru soluţiile oftalmice, soluţiile al căror punct de congelare este cuprins între —0,40 şi —0,77°, ceea ce corespunde unor concentraţii de 0,50—2% clorură de sodiu (10).

Pentru a verifica exactitatea determinărilor executate s-au luat şi punctele de congelare ale soluţiilor de clorură de sodiu 0,90 şi 0,95% precum şi ale soluţiilor de acid boric 1,9 şi 2,2%, ale căror puncte de congelare sînt citate de numeroase tratate şi farmacopei şi servesc ca date de referinţă în diverse sisteme de calcul pentru izotonizarea colirelor (tabelul I).

Intenţionat, cîntăririle s-au executat la balanţe sensibile obişnuite în oficină, pentru a ne pune în condiţiile reale de executare. Erorile ce provin din modul de lucru sînt în jurul lui 10% şi sînt justificabile prin faptul că prima condiţie a reproductibilităţii rezultatelor este respectarea cantitativă a concentraţiei, ceea ce este practic greu de ralizat la nivelul mesei de receptură.

Luînd în considerare toate aceste date, ca şi faptul că ochiul prezintă o toleranţă mai bună pentru soluţii hipertonice decît pentru cele hipotonice, se poate afirma că soluţiile oftalmice preparate respectînd normele impuse de F. R. VIII corespund condiţiei de izotonie, aşa cum este acceptată această noţiune cu referire la preparatele oftalmice.

3. Studiind tabelul I se observă neconcordanța ce există între cantitățile de izotonizant calculate după diferite criterii. Sistemele de calcul după formule ce iau în considerare scăderea punctului de congelare sau echivalenții de clorură de sodiu, cu tabelele și graficele corespunzătoare, sînt mai apropiate între ele decît acelea deduse conform formulei F. R. VIII, bazată pe factorul de corecție, *i*, denumit de farmacopee coeficient de disociere. Este firesc să fie așa, deoarece primele (în tabel, coloanele 3, 4, 4') au ca punct de referință pentru calcule concentrația de 0,90% clorură de sodiu sau, respectiv, punctul de congelare 0,52°. Formula adoptată de farmacopee ne dă rezultate apropiate cu celelalte sisteme de calcul, în cazul cînd în compoziția colirului intră același tip de substanțe, respectiv substanțe care au grade aproximativ egale de disociere. Dat fiind faptul că colirele sînt soluții relativ diluate, însuși serul lacrimal fiind o soluție diluată (0,167 M), gradele de disociere diferite între două categorii de substanțe (8) nu prezintă o semnificație importantă, atît teoretic, cît și practic. Disocierea — și de aci numărul de particule — este considerată completă pentru soluții 0,05 M și cu o eroare de aproximativ 10% pentru cele 0,1 M (10). Or, din acest punct de vedere, sărurile de alcaloizi care sînt cel mai des folosite în colire, avînd greutăți moleculare destul de mari, au molaritate fracționară foarte mică. La adăugarea izotonizantului sau a sistemului tampon compensant al tonicității (clorură de sodiu, tetraborat de sodiu, acid boric, azotat de sodiu), concentrația lor molară, deși se ridică pînă în jurul lui 0,2 M, totuși, verificată practic prin scăderea punctului de congelare, presiunea lor osmotică nu depășește mult pe aceea a serului lacrimal : aceasta se înscrie în limitele de ± 20% oficial admise de Farmacopeea hung. V.

Prin urmare, F. R. VIII — deși au fost propuse și alte criterii de calculare a cantității de izotonizant, adoptînd formula bazată pe coeficientul de disociere — dovedește o temeinică și corectă documentare în această problemă. Diferitele cifre își pierd semnificația în fața valorilor crioscopice găsite. Celelalte sisteme de calcul nu prezintă decît avantajul expeditivității. În schimb, termenii formulei sînt ușor accesibili, nefiind nevoie de tabele, nomograme sau grafice, care, dacă vor să satisfacă varietatea substanțelor active folosite la prepararea soluțiilor oftalmice, trebuie să fie destul de numeroase. Este de menționat că prin concentrația moleculară „C", F. R. VIII înțelege raportul dintre concentrația ‰ și greutatea moleculară a substanței (1). Dacă, într-un supliment, F. R. VIII va aduce și altfel de sisteme de calcul, vor fi și ele binevenite, dar nu sînt absolut necesare.

4. Reprezentînd grafic dependența presiunii osmotice de creșterea concentrației substanțelor uzuale pentru prepararea soluțiilor oftalmice se obțin, în majoritatea cazurilor, curbe și nu drepte. Din acest motiv, nu este corect să se deducă cantitatea de izotonizant pentru concentrații diferite ale substanței active prin regula de trei. Atît valorile crioscopice, cît și echivalenții de clorură de sodiu nu cresc proporțional cu concentrația (vezi tabelul III). Aproximația care rezultă astfel este peste limitele permise.

5. Ca o ultimă observaţie se poate sublinia, de asemenea, justeţea indicaţiei F. R. VIII ca în cazul cînd colirele depăşesc concentraţia de 1% etc., să fie izotonizate cu cantităţi de substanţe deduse din calcul.

Dizolvarea cantităţilor mai mari de substanţă activă în soluţii deja izotonice ar duce la presiuni osmotice cu efecte dureroase. Acest lucru se observă în cazul colirelor cu rezorcinol 1% dizolvat în soluţie izotonică de acid boric, care are cel mai coborît punct de congelare (—0,77°), comparativ cu colirul de aceeaşi concentraţie preparat după monografia respectivă cu punctul crioscopic —0,57°C.

Tabelul II

Valori de pH pentru soluţii oftalmice indicate de literatură, F.R.VIII şi determinate practic

Nr. crt.	Soluţia oftalmică de :	pH				Observ.
		DAB 7	F. Gstirner	F.R. VIII	Det. pract.	
1	Azotat de argint 1% (F.R.VIII)	—	6,3	6—7	5,42	slab acid
2	Sulfat de atropină 1% (F.R.VIII)	6,3	6,45	6,5—7	6,84	slab acid (sol. tampon)
3	Cloramfenicol 0,5% (F.R.VIII)	—	6,9—7	6,8—7,2	6,98	izohidric (sol. tampon)
4	Clortetraciclină 1% (F.R.VIII)	—	—	2,5—3,5	3,05	acid (sol. uree)
5	Salicilat de fizostigmină 0,25% (F.R.VIII)	5,5	5—6,05	4,9—5,2	5,18	slab acid
6	Nitrat de pilocarpină 2% (F.R.VIII)	6,75	6,85	4—4,4	4,6	slab acid
7	Nitrat de pilocarpină 1%	6,75	—	—	—	slab acid
8	Rezorcinol 1% (F.R.VIII)	6,05	6,05	5,3—5,7	5,15	slab acid
9	Rezorcinol 1% dizolvat în soluţie izotonică de acid boric (F.R.VIII)	6,05	—	—	—	slab acid
10	Sulfacetamidă sodică 1% (F.R.VIII)	—	—	7—8	8,13	slab alcal. (sol. uree)
11	Sulfat de zinc 0,25% (F.R.VIII)	6,3	—	6,5—7	6,65	slab acid
12	Sulfat de zinc 0,5%	6,3	6,3	—	6,48	slab acid
13	Sulfat de zinc 1%	6,3	—	—	6,36	slab acid
14	Sulfat de zinc 0,2% cu soluţii de adrenalină oficinale 1%	5,5 (pt. adr.)	5,5—5	—	3,64	acid
15	Idem, pentru 14, dizolvat în soluţie izotonică de acid boric	5,5	—	—	3,75	acid
16	Soluţie izotonică de acid boric 1,9% (F.R.VIII)	—	—	5	5	slab acid
17	Soluţie de acid boric 2,2%	—	—	—	5	slab acid
18	Solvent pentru soluţie oftalmică (F.R.VIII)	—	—	6,8	7,09	izohidric

Observaţie: datele atribuite tratatului F. Gstirner (10) aparţin autorului însuşi sau sînt citate după diferiţi autori, ca Neuwald, Menghini, Trolle — Lassen din acest tratat.
S-au considerat (Trolle-Lassen) izohidrice şi respectiv nedureroase colirele cu pH-ul cuprins între 7 şi 9,7.

Tabelul III

Relația dintre punctele crioscopice și echivalenții de clorură de sodiu (dedus după nota bibliografică, 10)

Nr. crt.	Denumirea substanței	Concentrația %	Punct crioscopic	Echivalent NaCl
1	Sulfat de atropină	1	0,08	0,13
	Sulfat de atropină	3	0,198	0,11
	Sulfat de atropină	5	0,31	0,11
2	Clorhidrat de emetină	1	0,06	0,10
	Clorhidrat de emetină	3	0,17	0,10
	Clorhidrat de emetină	5	0,27	0,10
3	Clorhidrat de procaină	1	0,11	0,21
	Clorhidrat de procaină	3	0,33	0,19
	Clorhidrat de procaină	5	0,56	0,18
4	Sulfat de zinc	1	0,085	0,15
	Sulfat de zinc	3	0,226	0,13
	Sulfat de zinc	5	0,355	0,12

Tabelul II reprezintă controlul efectuat asupra reacției soluțiilor oftalmice studiate. În general, se admit ca pH pentru soluțiile oftalmice limite între 6,3 și 8,6. Trolle-Lassen constat ăcă între pH-ul 7 și 9,7 ochiul nu manifestă senzație de durere (10).

Cu toate aceste limite restrînse, legate de pH-ul favorabil toleranței fiziologice a ochiului, sînt cazuri excepționale cînd nu se ține seama de acestea, știut fiind faptul că ochiul are capacitatea de a tampona repede pH-ul la 7 prin lacrimi, dacă soluțiile sînt acide, dar izotonice, fără a produce iritații (12).

Bazați pe acestea, se dă prioritate pH-ului favorabil stabilității fizico-chimice a substanțelor active din colire, deși acesta poate fi uneori destul de depărtat de pH-ul fiziologic. D.A.B. 7 denumește pH-ul favorabil stabilității fizico-chimice pH euhidric, important în protejarea și menținerea acțiunii farmacodinamice a substanței.

Numeroase sînt cazurile cînd se indică folosirea soluțiilor-tampon. Soluțiile-tampon prin proprietatea lor de a păstra pH-ul la adaosuri mici de acizi sau baze, pun ochiului, respectiv reacției de lăcrimare, problema unui debit mai abundent, pentru a-l aduce la cel fiziologic de 7—7,4 și ar putea spăla cu debitul lor din ochi soluția oftalmică (12).

Din tabelul II se poate aprecia comparativ cu date din literatură poziția F. R. VIII.

1. F. R. VIII acordă pH-ului euhidric prioritate la prepararea colirelor dînd însă limite între 0,3 și 1 unități de pH. Colirul cu pH-ul cel mai acid este cel cu clorhidrat de clortetraciclină 1%, avînd valoarea acidă 3, iar cel mai alcalin este acela cu 10% sulfacetamidă, cu pH-ul 8,13. Este de remarcat că la aceste două colire F. R. VIII nu folosește soluții tampon, ceea ce, luînd în considerare datele din literatură, prezintă un avantaj. Totodată, aceste colire fiind și hipertonice, avînd în compoziția lor și uree, resorbția lor este activată datorită ureei (8, 9, 15). Aceasta poate compensa tendința firească a ochiului de a reacționa prin flux lacrimal la pH relativ îndepărtate de cel fiziologic, cum sînt pentru aceste două colire.

2. Între pH-ul indicat de textul farmacopeei și cel determinat practic nu apar decît deosebiri neglijabile. Deosebiri în munca de receptură, însă pot surveni mai ales cînd se folosește sistemul tampon acid boric-tetraborat de sodiu, din cauză că tetraboratul de sodiu este eflorescent. Considerăm o scăpare a farma-

copeei faptul de a nu fi introdus și o monografie de tetraborat de sodiu anhidru, destinat tocmai preparării soluțiilor tampon pentru colire.

Astfel, soluția oftalmică de sulfat de atropină 1%, în cazul folosirii unui tetraborat de sodiu care a pierdut din apa de cristalizare, nu va avea pH-ul euhidric 6,3—6,5 și tot așa, nici soluția tampon izotonică pentru care F. R. VIII indică pH-ul 6,8.

3. Cu excepția colirelor de rezorcină și nitrat de pilocarpină, pentru care F. R. VIII prevede pH-uri mai coborîte decît unele date din literatură, farmacopeea și-a însușit cele mai noi puncte de vedere legate de problema pH-ului, indicînd valori identice cu cele apărute în publicații recente (3, 10, 12).

4. Se remarcă importanța prezenței acetatului de sodiu 0,50% în colirele cu sulfat de zinc. Variind concentrația sulfatului de zinc și a clorurii de sodiu, dar păstrînd nemodificată cantitatea de acetat de sodiu, pH-urile celor trei soluții rămîn practic nemodificate, fiind în jurul lui 6,5. În absența acetatului de sodiu, dar în prezența adrenalinei, clorurii de sodiu sau a acidului boric, ultimele cu rol izotonizant, se observă o coborîre a pH-ului cu aproximativ 3 unități. Fiind vorba de adrenalină, pentru care literatura indică ca pH euhidric valoarea de 5—5,5 și de săruri de zinc cu pH euhidric 6,3, considerăm că este bine să se evite aceste pH-uri destul de acide, mai ales că stabilitatea substanțelor nu le solicită. În aceste condiții, acetatul de sodiu în concentrație de 0,50% poate asigura și acestui colir magistral un pH corespunzător.

CONCLUZII

1. Subliniem saltul net calitativ al F. R. VIII în problema soluțiilor oftalmice, salt ce corespunde unei realități incontestabile în îmbunătățirea calității formelor galenice.

2. Studiind poziția farmacopeei cu privire la tonicitatea și pH-ul soluțiilor oftalmice, se observă importanța deosebită pe care o acordă F. R. VIII acestor factori, care împreună cu sterilitatea și stabilitatea duc la obținerea soluțiilor oftalmice de calitate.

3. Aprofundînd și legînd considerațiile teoretice de rezultatele obținute prin diverse determinări practice, iese în evidență faptul că F. R. VIII și-a însușit punctul de vedere al celor mai recente cercetări cu privire la condițiile de calitate și modul de preparare a soluțiilor oftalmice.

4. Prin faptul că F. R. VIII, în colirele oficializate, dă prescripții de preparare pentru nouă colire cu substanțe mai uzuale în medicația oftalmică, este recomandabil ca pentru receptura cu aceste feluri de substanțe active să se respecte întocmai prescripțiile oficinale.

Pentru soluțiile oftalmice cu alte substanțe active decît acelea din colirele oficinale, dependent de concentrație, se recomandă folosirea vehiculelor izotonice oficinale, preferîndu-se, după caz, soluția acidă sau cea neutră. Aceasta cu atît mai mult, în interesul preciziei execuției, în cazul cantităților mici de soluție, de obicei 10—20 g colir pe o prescripție. Se evită prin aceasta folosirea soluțiilor sau a pulberilor titrate.

În cazul depășirii concentrației de 1%, F. R. obligă în mod foarte just ca soluțile oftalmice să se izotonizeze, aplicîndu-se pentru calcularea cantităților de izotonizant formula de la monografia de injectabile.

5. Prin lucrarea de față s-a căutat să se răspundă unor probleme care, sub aspectul noului, suscită unele precizări legate de importanța respectării normelor de preparare cu privire la tonicitatea și pH-ul colirelor, mai ales în lipsa unui comentariu al farmacopeei.

BIBLIOGRAFIE

1. *** — F. R. VII, 1956.
2. *** — F. R. VIII, 1965.
3. *** — D.A.B. 7, 1964.
4. *** — F.S.U., XVI, 1960.
5. *** — F. Sov. IX, 1961.
6. *** — F. Hung. V și Add., 1956.
7. *** — F. Brit., 1958.
8. *** — Remington's Practice of Pharmacy, 1956.
9. PANDULA E. — *Gyógyszerészet*, 1962.
10. GSTIRNER F. — Grundenstoffe und Vehrfahren der Arznei-beatung, 1960.
11. *** — Komentar, 1955, Ph. Helv. V.
12. STANCIU N., MĂRĂȘOIU G., CRUCEANU I. — Probleme de tehnică farmaceutică, Ed. medicală, București, 1964.
13. MÜNZEL K., BUCHI J., SCHULTZ — Galenische Praktikum, 1959.
14. OȚELEANU D., STĂNESCU V. — Prepararea medicamentelor în farmacie, vol. I, Ed. medicală, București, 1961.
15. KEDVESSY — Gyogyszer Technologia, Budapesta, 1965.

Articol intrat în redacție la 1.II.1966.

Indicele de clasificare: 615.778

RECENZII

FARMACOPEA UFFICIALE DELLA REPUBLICA ITALIANA (FARMACOPEEA ITALIANĂ)

Ediția VII-a, 1965, 1180 p.

După 25 de ani de la ediția anterioară apare ediția VII-a a Farmacopeei italiene care reflectă progresul terapeuticei și dezvoltarea metodelor fizice, fizico-chimice, biochimice, microbiologice și farmacologice necesare stabilirii purității, activității și inocuității medicamentelor. Actuala ediție nu poate fi considerată ca o revizie a celei precedente, ci este un material care abordează principalele substanțe medicamentoase folosite în terapeutica modernă. Volumul cuprinde 516 monografii de substanțe medicamentoase și 153 de monografii de preparate farmaceutice. Monografiile sînt dispuse în ordinea alfabetică avînd titlul principal în limba italiană. Sînt date, de asemenea, denumiri în limba latină, denumirile propuse de O.M.S. și sinonimele mai importante. Partea doua a lucrării cuprinde un număr de 66 de anexe relativ la tehnici și metode generale de analiză și 8 tabele: greutăți atomice, substanțe și medicamente care se eliberează cu anumite restricții, aparate și ustensile obligatorii în farmacie, doze uzuale și maxime pentru adulți. Materialul a fost alcătuit de o comisie permanentă a Farmacopei sub președenția Prof. G. B. Marini-Bettolo Marconi. Comisia a fost constituită în trei grupe, una pentru chimie farmaceutică, toxicologie și chimie analitică, a doua pentru clinică, farmacologie, microbiologie și serologie și a trei pentru probleme juridice și administrative.

Lucrarea este apărută sub egida ministerului sănătății și a intrat în vigoare la 28 iulie 1965.

V. Stănescu

THE UNITED STATES PHARMACAPEIA
(FARMACOPEEA STATELOR UNITE ALE AMERICII)

Ediția XVII-a, 1965, 1156 p.

Actuala ediție a Farmacopeei americane este mult deosebită de ediția anterioară atît prin conținutul său care se remarcă prin introducerea de substanțe medicamentoase noi, cît și prin orientarea de a adopta ca substanțe oficiale numai medicamente care nu au efecte nocive asupra organismului. Comitetul farmacopeei a urmărit îndeaproape alegerea dintr-un număr foarte mare de substanțe medicamentoase a acelor medicamente care și-au confirmat calitățile după verificări minuțioase. O mare atenție a fost acordată standardelor care precizează condițiile pe care trebuie să le îndeplinească substanțele incluse în Farmacopee. În general formatul și stilul lucrării este foarte apropiat de ediția anterioară. Nomenclatura adoptată ține seama de recomandările O.M.S. și de denumirile utilizate curent în Statele Unite. Monografiile sînt prezentate alfabetic cu denumiri numai în limba engleză. Formele farmaceutice sînt incluse alături de substanța medicamentoasă principală. Partea doua a lucrării cuprinde principii generale, procese și aparate utilizate pentru controlul medicamentelor. În această parte au fost incluse o serie de metode fizice de determinare ale căror principii și aparatură sînt descrise pe scurt. Modul în care este alcătuită lucrarea, prezentarea completă și detaliată a monografiilor, precum și noile metode de determinare chimică, biologică și bacteriologică îi dau o valoare practică apreciabilă. Farmacopeea americană pune un accent deosebit pe precizarea condițiilor de calitate pe care trebuie să le îndeplinească substanțele și preparatele farmaceutice produse de industria de medicamente.

V. Stănescu

FARMACIA
vol. XIV, nr. 7, anul 1966

Aeromicroflora unei secţii aseptice pentru prepararea soluţiilor injectabile

I. Steinmetz, R. Pântea, I. Szöke, V. Zakarias

Lucrare efectuată la Facultatea de farmacie,
Laboratorul de microbiologie farmaceutică Tîrgu Mureş

În industria farmaceutică sînt locuri de muncă unde aerul impurificat cu praf sau microorganisme influenţează nefavorabil calitatea produsului fabricat. Vitèz şi Hüttl (8) citează mai multe cazuri de gangrenă gazoasă cu sfîrşit letal produse prin injectarea de soluţie de novocaină sterilă sau ser fiziologic steril din care au putut fi izolaţi spori de *clorstridium perfringens.*

Astfel, prepararea soluţilor medicamentoase injectabile sterile trebuie să se desfăşoare în condiţiile îndepărtării oricăror posibilităţi de contaminare microbiană, în mediu aseptic. Realizarea mediului aseptic contribuie, nu numai la menţinerea sterilităţii acestor soluţii, ci constituie şi metoda principală de apărare contra pirogenilor. Asigurarea cît mai riguroasă a mediului aseptic se impune mai ales în cazul preparării unor soluţii injectabile care nu pot fi supuse unei sterilizări finale sau se pot steriliza mai dificil.

Kuntscher şi Fahrig (3) expun în lucrarea lor condiţiile preparării aseptice a soluţiilor sterile, consacrînd o deosebită atenţie aeromicroflorei şi dezinfecţiei aerului în secţiile „sterile“ din industria farmaceutică.

Morik şi Nuridsány (4) arată că la realizarea spaţiului aseptic au un rol important măsurile tehnice şi constructive, cum ar fi îmbrăcarea pardoselii, a pereţilor şi a tavanului cu materiale lipsite de fisuri şi pori, rezistente la dezinfecţia cu substanţe antiseptice din grupa fenolilor, a glicolilor sau a cloraminelor.

Colţurile şi liniile de întretăiere ale pereţilor şi ale pardoselilor trebuie rotunjite. Închiderea uşilor şi a ferestrelor trebuie să fie etanşă.

Instalaţiile tehnico-sanitare (apă, gaz, electricitate, aburi, încălzire, ventilaţie) vor fi acoperite şi, în măsura posibilităţilor, vor fi acţionate din exterior.

Încăperile secţiei sterile nu vor comunica între ele, ci se vor deschide pe un coridor. Destinaţia încăperilor se va stabili astfel ca fluxul

tehnologic să nu permită intersecţia circuitului medicamentului steril cu substanţe sau materiale nesterilizate.

Asigurarea măsurilor de igienă personală pentru muncitori, vestiarul separat pentru îmbrăcămintea de stradă, baia, vestiarul pentru haine de lucru sterile, îmbrăcămintea de protecţie sterilă (salopetă cu glugă, mască, mănuşi de cauciuc, cizme protectoare albe etc.) contribuie foarte mult la puritatea bacteriologică a serului.

Purificarea şi condiţionarea aerului au drept rezultat realizarea unui microclimat de lucru favorabil. Prin condiţionarea aerului se realizează o presiune mai ridicată în interior, anulînd în acest fel posibilitatea pătrunderii nedirijate a aerului exterior în încăperile aseptice (1).

În timpul lucrului, muncitorii, prin funcţiile lor fiziologice, contaminează într-o anumită măsură aerul din spaţiile aseptice. Această impurificare suplimentară, trebuie neutralizată cu ajutorul măsurilor de dezinfecţie fizice sau chimice, chiar în timpul muncii.

Deci, realizarea spaţiului aseptic constituie o sarcină triplă :

1. asigurarea secţiilor sterile cu aer purificat lipsit de germeni ;
2. ocrotirea purităţii aerului din spaţiul de lucru ;
3. realizarea unui microclimat de confort.

Mòrik şi Nuridsàny (4) susţin că prin respectarea măsurilor de mai sus, în spaţiul încăperilor aseptice se poate obţine un grad de puritate a aerului caracterizat de un conţinut de praf de 100 particule/l (măsurat conimetric) şi de un număr de germeni de ordinul sutelor la un m^3 de aer. În aceste condiţii, spaţiul steril al flacoanelor deschise, avînd diametrul orificiului de 10 mm, rămîne necontaminat timp de 10 minute.

Bîlbîe (2) recomandă următoarele valori orientative, înainte de începerea lucrului :

bacterii : 0—5 colonii, în medie, pe o placă ;

levuri şi ciuperci : 0—2 colonii, în medie, pe o placă. *Obs.* : timp de expunere o oră, plăci cu 12 cm Ø.

Menţionăm că Bourdillon şi Colebrook (1) propun ca în sălile de operaţii aseptice numărul de germeni din aer să nu depăşească $350/m^3$.

Într-o lucrare anterioară (5), am propus ca numărul de germeni din aerul laboratoarelor farmaciilor urbane să nu depăşească 500—$700/m^3$.

Pînă în prezent nu au fost elaborate norme unanim adoptate pentru aprecierea gradului de puritate a aerului în secţiile sterile ale industriei framaceutice.

În vederea obţinerii unor date noi în acest domeniu, am cercetat aeromicroflora încăperilor secţiei sterile a farmaciei clinice din Tg. Mureş.

Această secţie, care deserveşte cu soluţii sterile injectabile întreg spitalul clinic din Tg. Mureş, este situată într-o clădire separată, aflată la 50 m de clădirea vecină, pe o stradă cu circulaţie redusă. Secţia este compusă din zece încăperi. Pereţii încăperilor sînt îmbrăcaţi în faianţă pînă la 2 m înălţime, pardoseala este sclivisită cu ciment. Toate mesele de lucru sînt îmbrăcate cu faianţă. Tavanul şi restul pereţilor sînt vopsiţi în ulei.

În camera aseptică, încălzirea este asigurată de un radiator electric. Personalul din această încăpere poartă halate sterile şi măşti. Intră la lucru numai după spălarea chirurgicală.

Înainte de încăperea de lucru funcţionează timp de 45 de minute două lămpi bactericide UV de 30 waţi.

După terminarea lucrului, în fiecare zi, mesele, pereţii şi pardoseala se spală cu apă caldă în care se dizolvă 2% carbonat de sodiu, apoi cu o soluţie de cloramină 5% după care funcţionează lămpile UV timp de 60 de minute.

METODA DE LUCRU

Pentru determinarea numărului de germeni în aer am folosit metoda sedimentării Koch, aplicînd formula de calcul Omelianski (5).

Punctele de expunere au fost fixate pe mesele de lucru. Plăcile cu 10 cm Ø, cu mediu geloză cu sînge, au fost expuse timp de 10 minute, apoi au fost incubate la 37°, numărînd coloniile crescute după 48 de ore.

Cercetarea s-a făcut în opt serii de analiză în 1963 (7) şi în nouă serii de analiză în 1965.

Rezultatele obţinute în camera aseptică sînt arătate în tabelul I.

Tabelul I

Numărul de germeni/m^3 în camera aseptică

Timpul determinării	minimum	maximum	mediu
Inainte de încеperea lucrului, lampă UV—45′	0	127	64,6
In timpul lucrului	127	315	221
După terminarea lucrului	254	955	492
După curăţenie, spălare cu cloramină 2%, lampă UV-60′	127	383	255

Din tabelul I reiese că, în timpul lucrului, aerul se impurifică progresiv. Numărul mai redus al microorganismelor înainte de începerea lucrului a doua zi dimineaţa se datoreşte, pe de o parte sedimentării particulelor în timpul nopţii, cît şi efectului iradierii repetate cu raze UV. Nu s-au găsit colonii hemolitice, iar numărul total de germeni este de ordinul sutelor.

Numărul de germeni în aerul celorlalte încăperi este arătat în tabelul II

Tabelul II

Numărul de germeni/m^3 în aerul încăperilor secţiei sterile

Locul determinării	Valori medii	
	1963	1965
Camera de filtare	1 116	493
Ambalarea flacoanelor	1 636	737
Camera de sterilizare	2 820	994
Camera de distilare	1 068	1 000
Spălător	1 741	951

Din datele cuprinse în tabelul II reiese că numărul de germeni este mai ridicat în încăperile de deservire ale secţiei. Cifrele din anul 1965 sînt mult mai mici decît cele din 1963, fapt ce se datoreşte asanării teritoriului învecinat. În 1963, în imediata apropiere a secţiei au fost un şantier şi un grajd, care reprezentau focare insalubre, dar care au fost lichidate.

În camera de sterilizare, temperatura este de 33—34°, iar umiditatea relativă de 90—95%, fapt care a favorizat în trecut ridicarea numărului de microorganisme. Datorită dispozitivelor de ventilaţie amenajate, conţinutul bacterian al aerului este similar cu cel din spălător sau din camera de distilare.

Pe baza rezultatelor obținute putem formula următoarele concluzii :

1. Prin măsuri tehnice și cu ajutorul unei dezinfecții corespunzătoare se poate realiza un mediu aseptic în care numărul de germeni/ m^3 de aer să nu depășească cifra de 150, lipsind cu desăvîrșire flora hemolitică.

2. Este necesară dezinfecția curentă în timpul lucrului, pentru menținerea numărului de germeni la nivelul conținutului bacterian de la începutul lucrului.

3. Dezinfecția aerului cu ajutorul razelor ultraviolete emise 45—66 este eficace numai după efectuarea unei curățenii riguroase și spălarea suprafețelor cu o substanță antiseptică.

4. Conținutul bacterian inițial al aerului din întreaga secție sterilă a putut fi diminuat cu peste 50% datorită măsurilor de asanare și lichidare a focarelor insalubre de pe teritoriul învecinat cu clădirea.

BIBLIOGRAFIE

1. ARDELEAN și colab. — Manual de igienă generală și comunală, Ed. medicală, București, 1962.
2. BÎLBÎIE V. — Microbiologie, vol. II, Lucrări practice, București, 1964.
3. KUNTSCHER H., FAHRIG W. — Praxis der Ampullierung der pharmazeutischen Betriebe, Ed. Cantor, Aulenburg, Würtenberg, 1961.
4. MORIK I., NURIDSÀNY J. — Aszeptikus üzemekben, mikroba szégeny levegökörnyezet biztositàsa ès ellenörzèse, Gyogyszerèszet, 1962, vol. 6, nr. 10, p. 367—373 ; nr. 11, p. 416—420.
5. STEINMETZ I., HORVÀTH T., KOVÀCS I. — Cercetarea aeromicroflorei dintr-o farmacie urbană, *Farmacia (Buc.)*, vol. XI, 1963, nr. 8, p. 503—509.
6. STEINMETZ I. — Probleme de igienă în farmacii, *Rev. med. (Tîrgu Mureș)*, 1965, vol. XI, nr. 1, p. 93—98.
7. SZOKE I. — Studiul condițiilor aseptice în secția sterilă a unei farmacii clinice, Lucrare de diplomă, Tîrgu Mureș, 1963.
8. VITÈZ L., HÜTTL T. — Sebeszeti higiene, Edit. Medicina, Budapesta, 1964.

Articol intrat în redacție la 3.XII.1965.

Indicele de clasificare: 615.417.2:614.715

RÉSUMÉ

I. Steinmetz, R. Pântea, I. Szöke, V. Zakarias — LA MICROFLORE DE L'AIR D'UNE SECTION ASEPTIQUE POUR LA PRÉPARATION DES SOLUTIONS INJECTABLES

Les A. ont étudié la microflore de l'air des pièces de la section stérile d'une pharmacie clinique, uitilisant la méthode de sédimentation de Koch. On a appliqué la formule de calcul d'Omelianski.

Les résultats démontrent que par des mesures techniques et par une désinfection efficace on peut réaliser un milieu aseptique, le nombre de germes/m^3 d'air ne dépassant par 150, avec absence complète des microorganismes hémolytiques. On souligne que la désinfection de l'air à l'aide des rayons ultra-violets émis à

des doses répétées pendant 45—60 minutes, ne devient efficace qu'après nettoyage rigoureux et lavage des surfaces de travail au moyen d'une solution de chloramine à 50%.

Grâce aux mesures d'assainissement appliquées dans le territoire voisin, on a pu réduire de plus de 50% la charge bactérienne initiale de l'air.

ZUSAMMENFASSUNG

I. Steinmetz, R. Pântea, I. Szöke, V. Zakarias — DIE LUFTMIKROFLORA EINER ASEPTISCHEN ABTEILUNG FÜR DIE HERSTELLUNG VON INJEKTIONSLÖSUNGEN

Es wurde die Luftmikroflora in den Räumen der sterilen Abteilung einer Klinikapotheke mit Hilfe der Kochschen Sedimentationsmethode untersucht. Hierzu wurde die Omelianskische Berechnungsformel angewendet.

Aus den erzielten Ergebnissen geht hervor, dass sich durch technische Massnahmen und eine wirksame Desinfektion ein aseptisches Medium erreichen lässt, in dem die Zahl der Keime pro Kubikmeter Luft 150 nicht überschreitet und die hämolytischen Mikroorganismen vollständig fehlen. Es wird darauf hingewiesen, dass die Desinfektion der Luft mit Hilfe von Ultraviolettstrahlen, die in wiederholten Dosen 45—60 Minuten ausgestrahlt werden, nur nach Durchführung einer strengen Säuberung und Abwaschen der Arbeitsflächen mit einer 5%igen Chloraminlösung wirksam ist.

Durch Sanierungsmassnahmen im benachbarten Gebiet konnte die anfängliche Bakterienbelastung der Luft um mehr als 50% verringert werden.

SUMMARY

I. Steinmetz, R. Pântea, I. Szöke, V. Zakarias — AIR MICROBIAL FLORA IN AN ASEPTIC SECTION FOR THE PREPARATION OF INJECTABLE SOLUTIONS

The air microbial flora of a sterile section from a clinical pharmacy was investigated by means of the Koch sedimentation technique. The calculus was carried out according to the method of Omelianski.

The results showed that with the aid of technical measures and efficient disinfection an aseptic medium can be obtained where the number of germs in one cubic meter of air will not exceed 150, haemolytical microorganism lacking completly. The authors stress the fact that air disinfection with ultraviolet radiation, in repeated doses over a period of 45 to 60 minutes is efficient only after a preliminary washing of the working area with a solution of 5% chloramine.

By sanitation measures of the neighbouring territory the initial bacterial charge of the air could be reduced by 50%.

РЕЗЮМЕ

И. Штейнметц, Р. Пынтя. И. Соке, В. Закариас — АЭРОМИКРОФЛОРА АСЕПТИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ АПТЕКИ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРОВ ДЛЯ ВПРЫСКИВАНИЯ

Авторы исследовали аэромикрофлору помещений в стретильном отделении одной клинической апетки, применяя метод осаждения Коха. Была использована формула Омелянского для соответствующих вычислений.

Из полученных результатов следует, что, применяя соответствующие технические меры, а также при помощи действенных методов дезинфекции, может быть получена асептическая воздушная среда, в которой число возбудителей на 1 $м^3$ воздуха не должно превышать 150, с условием полного отсутствия гемолитических микроорганизмов. Подчеркивается, что дезинфекция воздуха при помощи ультрафиолетовых лучей в повторных дозах в течение 45—60 минут является действенной только после тщательной уобрки помещения и мытья рабочих поверхностей 5 % раствором хлорамина.

Применение мер уобрки и дезинфекции также и в соседних помещениях, позволило снизить начальное загрязнение воздуха бактериями более чем на 50 %.

FARMACIA
vol. XIV, nr. 7, anul 1966

Cercetări asupra metodei de dozare a nebacetinei

Ştefania Baliu, Silvia Boteanu

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului
şi cercetări farmaceutice

Asociaţiile medicamentoase au fost folosite de multă vreme în scopul obţinerii unor rezultate terapeutice mai bune decît în cazul folosirii medicamentelor în parte.

Ungar demonstrează pentru prima dată, în anul 1943, acţiunea sinergică a sulfapiridinei şi penicilinei, iar în ultima vreme, datorită apariţiei tot mai frecvente a tulpinilor microbiene rezistente la antibiotice, a fost necesar să se combine două sau mai multe antibiotice care să aibă efecte sinergice.

Prin folosirea asociaţiilor duble sau triple de antibiotice este cu putinţă ca activitatea metabolică, responsabilă de viabilitatea microorganismelor patogene, să poată fi atacată la două sau trei niveluri, efectul de distrugere fiind astfel mai mare. Se pare că asociaţiile de antibiotice micşorează posibilitatea microorganismelor de a trece în mutanţi rezistenţi, care, continuînd să se multiplice, refac populaţia iniţială.

Una din combinaţiile de antibiotice folosite în terapia actuală este nebacetina, unde cele două componente, bacitracina şi neomicina, îşi însumează acţiunea, rezultînd un produs activ faţă de aproape toţi germenii gram-pozitivi şi gram-negativi.

După clasificarea făcută de Jawetz, ambele antibiotice din nebacetină fac parte din aceeaşi grupă, mecanismul lor de acţiune constînd în reacţia asupra vitezei de multiplicare a bacteriilor.

Metodele microbiologice folosite pentru dozarea a două sau mai multe antibiotice din combinaţii se bazează fie pe folosirea unui microorganism-test foarte sensibil la unul din antibiotice şi insensibil la altele care sînt prezente în amestec, fie pe folosirea unor enzime sau inactivatori chimici care au rolul de a elimina acţiunea unuia din antibiotice (de exemplu penicilinaza, semicarbazida) sau pe diferenţa de solubilitate a antibioticelor în diferiţi solvenţi, fie, dacă acţiunea antibioticelor din amestec interferează şi nu poate fi folosit nici unul din procedeele arătate mai sus pentru separarea sau determinarea acestora,

activitatea se poate cerceta, adăugînd, atunci cînd se prepară curba-etalon a antibioticului a cărui activitate se determină, cantități anumite din antibioticul care interferează.

Deoarece în cazul nebacetinei nu se găsește nici o enzimă sau substanță care să înlăture activitatea bacitracinei sau neomicinei, s-a căutat să se determine activitatea antibacteriană a nebacetinei, ținînd seama

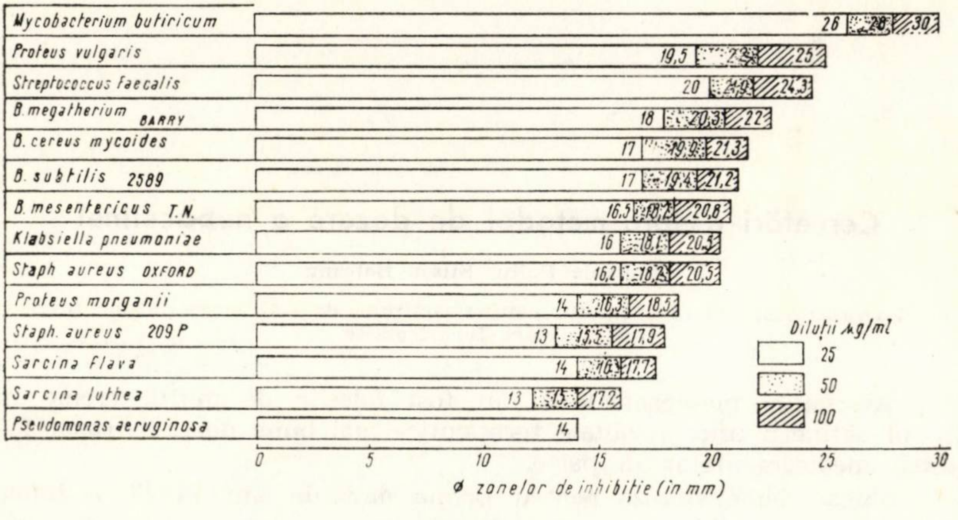


Fig. 1

atît de diferența de solubilitate a celor două antibiotice din amestec, cît și de sensibilitatea unor tulpini microbiene față de aceste substanțe.

După cum se știe, bacitracina este solubilă în alcooli superiori cum sînt etanolul, izopropanolul, n-butanolul și ciclohexanolul, în timp ce neomicina este foarte greu solubilă în alcooli.

În același timp, spectrul de acțiune al bacitracinei se întinde asupra multor bacterii gram-pozitive, fiind însă ineficace împotriva celor mai mulți bacili aerobi gram-negativi. Neomicina are un spectru mult mai larg decît al bacitracinei, fiind activă față de un mare număr de germeni gram-pozitivi și gram-negativi.

Literatura de specialitate indică dozarea bacitracinei pe *Micrococcus flavus* ATCC 10 240 sau *Sarcina subflava,* iar dozarea neomicinei pe *Staphylococcus aureus* ATCC, *B. subtilis, Staphylococcus albus* sau *B. pumillus.*

După cum se vede, nu se face o diferențiere între germenii sensibili la cele două antibiotice, atît neomicina, cît și bacitracina fiind determinate pe un microorganism din aceeași familie: *Micrococcus flavus, Sarcina subflava Staphylococcus aureus* sau *albus.*

Ținînd seama de aceste date, cercetările noastre s-au îndreptat, în primul rînd, către verificarea spectrului antibacterian al bacitracinei și neomicinei față de tulpinile microbiene din colecția laboratorului nostru.

Așa cum reiese și din graficul din fig. 1, cel mai sensibil microorganism la neomicină a fost *Mycobacterium butiricum,* iar după acesta, *Proteus vulgaris, Streptococcus faecalis, Proteus morgani* și *Bacillus megatherium.*

Ne-am oprit la *Proteus vulgaris*, deoarece acest germen fiind gram-negativ este, așa cum arată și datele din literatură, insensibil la bacitracină și, în urma încercărilor comparative făcute pe microorganismele *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris* și *Bacillus subtilis* 2 589, calculînd coeficientul de variabilitate și amplitudinea (calculul fiind media a 16 determinări), s-a desprins faptul că *Proteus vulgaris* arată o sensibilitate satisfăcătoare și o variație minimă a rezultatelor (tabelul I).

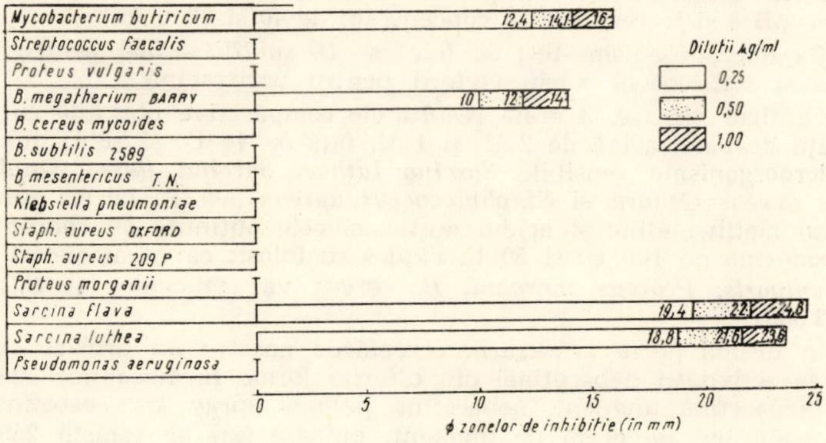


Fig. 2

Pentru bacitracină cele mai bune rezultate s-au obținut cu *Sarcina luthea* și *Sarcina flava*, folosind concentrații de antibiotic cuprinse între 0,25 și 1 u./ml (graficul din fig. 2).

După rezolvarea primei probleme, aceea a sensibilității microorganismelor față de cele două antibiotice din amestec, ne-am ocupat de separarea antibioticelor, ținînd seama de solubilitatea lor diferită.

Așa cum am arătat mai înainte, bacitracina este solubilă în alcooli superiori, în timp ce neomicina este foarte greu solubilă în acești solvenți. În urma acestor indicații, s-a încercat solubilizarea bacitracinei din nebacetină în alcool etilic și alcool metilic, centrifugare, iar diluțiile ulterioare de bacitracină din extractul alcoolic au fost făcute în soluție fosfat-tampon pH 6.

Sedimentul rămas după centrifugare, care conținea neomicina insolubilă în alcooli, a fost diluat cu soluția fosfat-tampon pH 8 pînă la concentrații de 100 și 50 u./ml antibiotic.

Tabelul I

Microorganism	*Staphylococcus aureus*		*Proteus vulgaris*		*Baccillus subtilis*	
	100 u./ml	50 u./ml	100 u./ml	50 u./ml	100 u./ml	50 u./ml
Media Ø zonelor de inhibiție (în mm) la concentrații de antibiotice	20,78	18,91	24,40	22,00	21,12	19,40
Amplitudinea determinată în mm	1,5	2,0	1,5	1,0	2,0	3,0
Coeficientul de variabilitate	4,25	3,30	2,20	2,10	4,45	5,30

Rezultatele obţinute cu alcool metilic sînt asemănătoare celor obţinute cu alcool etilic.

În continuarea lucrării, s-a urmărit dozarea comparativă a nebacetinei comprimate printr-o altă metodă propusă pentru întocmirea proiectului de normă a acestui produs şi prin metoda indicată de noi.

Metoda propusă pentru norma internă recomandă extragerea bacitracinei prin dizolvarea în acid acetic glacial, iar a neomicinei în soluţie fosfat-tampon pH 6. Diluţiile de bacitracină se fac în soluţie fosfat-tampon pH 8 şi se lucrează cu concentraţii de 40 şi 80 u./ml.

Ca microorganisme-test se folosesc *B. subtilis* 2 589 pentru neomicină şi stafilococul auriu Oxford pentru bacitracină.

Graficul din fig. 3 arată rezultatele comparative obţinute cu concentraţii de bacitracină de 2 U. şi 1 U. faţă de 40 U. şi 20 U. folosind ca microorganisme sensibile *Sarcina luthea, Sarcina flava, Staphylococcus aureus Oxford* şi *Staphylococcus aureus* 209 P, iar ca solvenţi alcoolul metilic, etilic şi acidul acetic, şi cele obţinute cu concentraţii de neomicină de 100 U. şi 50 U. cînd s-au folosit ca germeni-test *Proteus vulgaris, Proteus morgani, B. cereus* var *mycoides* şi *B. subtilis* 2 589.

În ultima parte a lucrării, cercetările noastre au urmărit determinarea activităţii nebacetinei din diferite forme farmaceutice cum au fost : nebacetină unguent, nebacetină pulbere spray şi nebacetină tablete, conţinînd pe gram de unguent, pulbere sau pe tabletă 250 mg neomicină sulfat şi 12 500 U. bacitracină.

Determinările au fost făcute faţă de bacitracină şi neomicină substanţe de referinţă, calculîndu-se în acelaşi timp coeficientul de variabilitate pentru fiecare concentraţie de antibiotic folosită.

Din tabelul II reiese că extragerea celor două antibiotice din formele de nebacetină analizate a fost satisfăcătoare, rezultatele încadrîndu-se în limita de eroare a metodei de ± 10%.

Tabelul I

Microorganismul folosit	Proba	Media aritmetică ponderală a Ø în mm a zonelor obţinute la concentraţii de antibiotice de :					
		0,25 u./ml	Coeficientul de variabilitate	0,50 U./ml	Coeficientul de variabilitate	1 U./ml	Coeficientul de variabilitate
Sarcina luthea	Etalon bacitracină	20	1,7	22,12	1,6	23,66	1,8
	Nebacetină unguent	19,87	1,9	21,75	1,9	23,5	2,0
	Nebacetină tablete	20,5	2,1	22,32	2,2	23,75	2,0
	Nebacetină pulbere	19,5	1,8	21,75	2,2	23,25	1,9
	Nebacetină pulbere spray	20	1,6	22,25	1,8	23,5	1,8
		25 u./ml		50 u./ml		100 u./ml	
Proteus vulgaris	Etalon neomicină	19,25	1,6	22	1,6	25	1,8
	Nebacetină unguent	19	2,0	21,5	2,1	24,25	1,9
	Nebacetină tablete	19,5	1,9	21,66	1,8	24,5	2,0
	Nebacetină pulbere	19,12	1,7	21,75	2,2	24,5	1,9
	Nebacetină pulbere spray	19,66	1,8	22,5	1,9	25	1,9

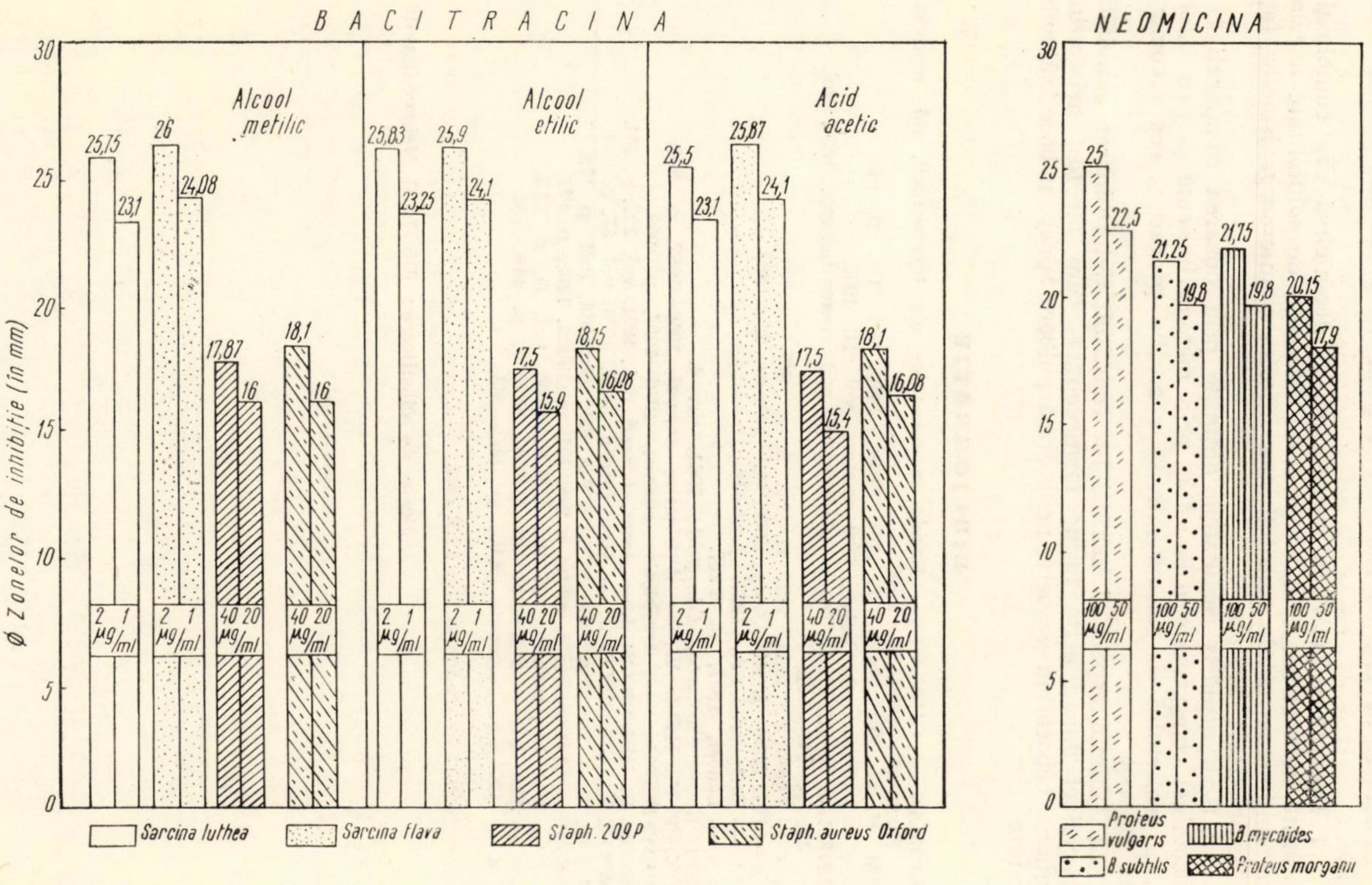

BACITRACINA
NEOMICINA
Alcool metilic
Alcool etilic
Acid acetic
Ø Zonelor de inhibiție (în mm)
30
25
20
15
10
5
0
25,75
23,1
26
24,08
17,87
16
18,1
16
25,83
23,25
25,9
24,1
17,5
15,9
18,15
16,08
25,5
23,1
25,87
24,1
17,5
15,4
18,1
16,08
2 1 μg/ml
40 20 μg/ml
25
22,5
21,25
19,8
21,75
19,8
20,15
17,9
100 50 μg/ml
Sarcina luthea
Sarcina flava
Staph. 209 P
Staph. aureus Oxford
Proteus vulgaris
B. mycoides
B. subtilis
Proteus morganii

Fig. 3

CONCLUZII

Lucrarea de față cuprinde trei aspecte ale problemei dozării nebacetinei :

1. Dozarea selectivă a bacitracinei și neomicinei din combinația denumită nebacetină, ținînd seama de diferența de solubilitate a celor două antibiotice și de sensibilitatea diferită a microorganismelor față de antibioticele arătate.

2. S-au urmărit rezultatele obținute prin dozarea comparativă a nebacetinei comprimate (CF 1 213) prin metoda indicată pentru întocmirea proiectului de normă internă a acestui produs și cea recomandată de noi.

3. Ultimul aspect al lucrării l-a constituit determinarea activității nebacetinei din diferite forme farmaceutice, cum au fost nebacetină unguent, nebacetină pulbere, nebacetină pulbere spray, nebacetină comprimate.

BIBLIOGRAFIE

GOODMAN și GILMAN — Bazele farmaceutice ale terapeuticii, Ed. medicală, București, 1960, p. 1 163.
HEIM H. — *Zbl. Bakt., T. Abt. Orig.*, 1960, vol. 179, p. 383.
x x x — Pharmacopée belge, 5 me édition, vol. II, 1962.
WILNER J., GARTH M. A. — Antibiotics and chemotherapy, 1957, vol. 7, nr. 10, p. 542—544.
x x x — *Thérapie*, 1956, vol. 11, nr. 5, p. 967.
x x x — *Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.*, 1960, vol. 179, nr. 3, p. 383.
x x x — *Brit. med. J.*, 1957, p. 1 418.
x x x — *Lancet*, 1957, p. 1 207.
ROSSI L. — *Farmaco, Ed. prat.*, 1961, nr. 4.
ELLIOTT H., HELL W. — *Antibiotics annual*, 1956—1957, p. 596.
STREITFELD M. — *Antibiotics annual*, 1956—1957, p. 907.
JAWETZ E., GUNNISON J. — *Amer. J. med. Sci.*, 1951, vol. 222, p. 404.
JAWETZ E., GUNNISON J. — *Arch. intern. Med.*, 1951. vol. 87, p. 349.
BALȘ M. G. — Antibioticele, ediția a 2-a, Ed. medicală, 1965, p. 173.
BALȘ M. — Antibioticele, ediția a 2-a, Ed. medicală, 1965, p. 217.
x x x — The Dispensatory of the U.S.A., 1960, vol. II, p. 113.
x x x — The Dispensatory of the U.S.A., vol. I, p. 116, 130.
x x x — U.S. Pharmacopeia XVI, p. 862—863.

Articol intrat în redacție la 12.X.1965.

Indicele de clasificare: 615.779.93 Nebacetina-015.3

FARMACIA
vol. XIV, nr. 7, anul 1966

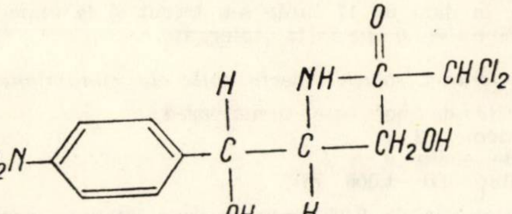
Perfuzia cu cloramfenicol

Gh. Dăianu, O. Gligor, I. Cristea, A. Nicula

Lucrare efectuată în cadrul Spitalului unificat și a Spitalului veterinar, Baia Mare

Cloramfenicolul a fost izolat în stare pură în anul 1947 din filtratul culturii de *Streptomyces Venezuela*, de către Burkolder, și a fost introdus în arsenalul terapeutic în anul 1948. Mult timp a fost administrat numai pe cale orală.

Antibiotic cu sferă largă de acțiune, cunoscut și sub denumirile de : cloromicetină, simptomicină, levomicină sau clorocid, a fost descoperit, după cum am mai amintit ca un produs de biosinteză cu formula :



fiind un para-nitrofenildicloracetamidopropandiol.

Prezintă o grupare nitro și una dicloracetil, structură neîntîlnită pînă în prezent la alți compuși organici izolați din natură ; clorul din gruparea diacetil este în stare neionizată.

În prezent, după determinarea formulei structurale, se obține sintetic, fiind preparat și la noi în țară de fabrica „Terapia" din Cluj, substanța obținută prin sinteză fiind identică din punctul de vedere al proprietăților fizico-chimice, biologice și terapeutice cu antibioticul natural, produs din fermentarea mucegaiurilor.

Cloramfenicolul ca atare este puțin solubil în apă (0,25%) sau solvenți apoși. Numai utilizarea unei soluții de dimetilacetamidă permite obținerea unei soluții injectabile apoase de cloramfenicol. Cloramfenicolul este solubil în propilenglicol în proporție de 1,5%, în dimetilacetamidă 25% și în etanol 17%. Esterii săi, palmiatul, succinatul și cinamatul, sînt însă mai hidrosolubili.

Soluțiile apoase prezintă un pH 5—6, în funcție de pH-ul apei distilate folosite.

Antibioticul este stabilit în limite largi de pH (3—9) și rezistă la fierbere în apă. Soluțiile apoase de cloramfenicol 0,25% păstrate la frigider își păstrează luni de zile activitatea, în timp ce cele mai diluate acționează numai cîteva zile sau săptămîni.

Temperaturile crescute au în general o influență dăunătoare asupra antibioticelor în soluție. Excepție face cloramfenicolul, care rezistă la fierbere timp de mai multe ore, chiar și la 150°.

Substanța obținută prin sinteză este racemică și prezintă o activitate de 50% față de produsul natural. Izomerul dextrogir este inactiv.

Spectrul de acțiune al antibioticului este larg, cuprinzînd coci gram-pozitivi și negativi, bacili gram-negativi, spirochete, rickettsii și unele virusuri.

Pentru ca infecția să poată fi jugulată din organismul bolnav este nevoie să se mențină în organism o concentrație bacteriostatică cel puțin timp de 5—10 generații microbiene.

Datorită acțiunii nefavorabile asupra florei intestinale, cloramfenicolul administrat pe cale orală poate determina un dezechilibru al acestora, care are ca urmare micoze digestive, enterocolite stafilococice foarte grave, tulburări în producerea și absorbția unor vitamine (K și complexul B).

Unele dezavantaje pe care cloramfenicolul le prezintă la administrarea lui pe cale orală pot fi înlăturate în cazul administrării lui pe cale parenterală. De aceea, din anul 1958 au început să apară pe piață o serie de produse destinate administrării parenterale.

PREPARAREA PERFUZIEI

Proprietățile cloramfenicolului de a fi stabil la temperaturile de sterilizare și în limite largi de pH (3—9) precum și lipsa din comerț a unor rpoduse administrate parenteral au făcut ca colectivul farmaciei Spitalului Baia Mare să încerce, încă din anul 1960, posibilitatea de a prepara perfuzii de cloramfenicol 0,2—0,25%.

Soluția de cloramfenicol izotonizată cu ser fiziologic s-a dovedit că nu hemolizează globulele roșii, însă proba de mărire a coagulării sîngelui, inițiată greșit, a oprit încercările pînă în luna iunie 1965.

Încercările făcute pe animale la Spitalul veterinar din Baia Mare confirmînd că soluția preparată la nivelul farmaciei Spitalului Baia Mare este bine tolerată de animale, la data de 17 iunie s-a trecut și la experimentarea perfuziei pe oameni, constatîndu-se o perfectă toleranță.

Prepararea soluției perfuzabile de cloramfenicol

Formula folosită de noi este următoarea:

Rp. Cloramfenicol 2 g
Clorură de sodiu 9 g
Apă distilată ad. 1 000 ml

Am ales concentrația de 0,2% spre a avea într-un flacon tip sînge de 250 ml cantitatea de 0,5 g cloramfenicol. În unele cazuri (la pediatrie) am preparat și soluție de 0,1%, pentru a nu scurta durata de perfuzare.

Scopul clorurii de sodiu este de a izotoniza soluția și de a asigura electroliții necesari organismului. Față de cantitatea teoretic necesară de 8,8 g la litru, am luat cifra rotundă de 9 g clorură de sodiu.

Dizolvarea substanțelor se face la cald, iar filtrarea prin hîrtie de filtru. Se utilizează apă distilată recent preparată, iar sterilizarea se face în mod curent la 100° timp de 60 de minute sau la 120° timp de 20 de minute.

Durata de valabilitate acordată acestei soluții a fost stabilită inițial în mod empiric la 30 de zile, pe simple considerente de stabilitate a cloramfenicolului la sterilizare, dedusă din indicațiile sumare ale unor tratate de specialitate și din încercările clinice efectuate pe animale.

Ulterior, pe baza sugestiilor primite din partea comitetului de organizare a ședinței plenare U.S.S.M. de la Brașov, am făcut cercetări menite să verifice ipotezele noastre. În acest scop am efectuat următoarele verificări:

— pH-ul soluției preparate imediat după preparare, sterilizare și la 30 de zile de la sterilizare s-a constatat că nu prezintă nici cea mai mică modificare.

Întrucît puteau exista prezumpții că, deși stabil din unele puncte de vedere la sterilizare, cloramfenicolul ar putea suferi prin efectul căldurii de steri-

lizare sau ulterior sterilizării, prin conservare, o transformare a izomerului racemic activ în izomer dextrogir inactiv, s-au făcut determinări polarimetrice asupra soluţiei înainte de sterilizare, după sterilizare şi la 20 de zile de la sterilizare, constatîndu-se că soluţia nu prezintă nici o modificare în activitatea ei optică, rămînînd în permanenţă racemică. Cu această ocazie am stabilit şi faptul că izomerul produs de fabrica „Terapia" din Cluj este cel racemic.

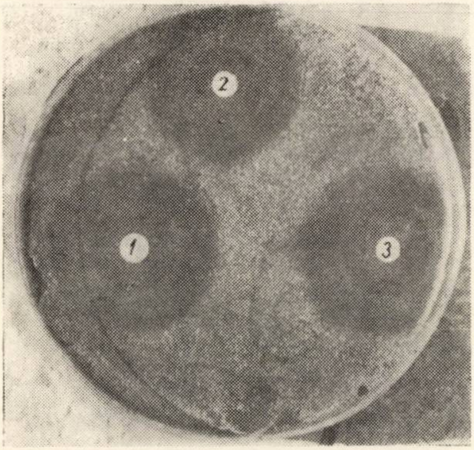


Fig. 1. — Determinarea acţiunii antibiotice pe mediu de geloză + sînge la 24 de ore de la sterilizare

1 — test standard ; 2 — soluţie de cloramfenicol nesterilizată ; 3 — soluţie de cloramfenicol sterilizată.

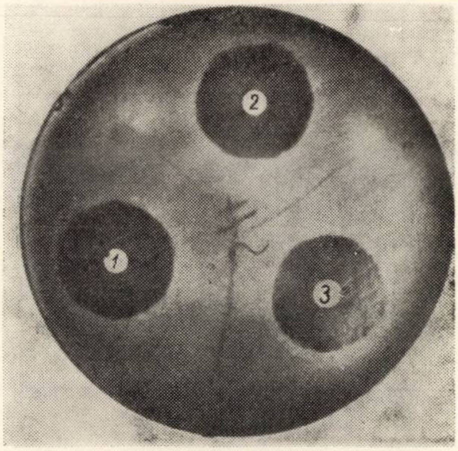


Fig. 2. — Determinarea acţiunii antibiotice pe mediu de geloză + sînge la 20 de zile de la sterilizare

1 — test standard ; 2 — soluţie de cloramfenicol nesterilizată ; 3 — soluţie de cloramfenicol la 20 de zile de la sterilizare.

Pentru a controla efectul bacteriostatic al perfuziei de cloramfenicol în timp şi menţinerea lui integrală după sterilizare, am iniţiat următoarea probă : pe mediu de geloză sau geloză cu sînge, s-au aplicat trei rondele de mărime egală, una conţinînd test de cloramfenicol standard, a doua cloramfenicol din soluţia nesterilizată, iar a treia soluţie de cloramfenicol după sterilizare şi după o conservare de 10—20 de zile. Conţinutul de antibiotic a fost egal în toate cele trei teste aplicate. S-a însămînţat mediul de cultură amintit cu suşe de stafilococ şi s-a citit zona de inhibare după 24 de ore. Zona de inhibare s-a dovedit a fi egală la toate cele trei rondele, neexistînd diminuări în cazul sterilizării sau conservării timp de 20 de zile, ceea ce dovedeşte în mod cert stabilitatea soluţiei în timp şi la sterilizare.

În plus, pentru a urmări comportarea soluţiei din punctul de vedere al eficienţei şi tolerabilităţii, un număr de 30 de flacoane preparate la data de 28.VII.1965 au fost utilizate, în cadrul serviciului de reanimare, în forme variate de afecţiuni septice începînd de la data de 9.VIII pînă la data de 31.VIII, neobservîndu-se, din punct de vedere clinic, nici o diminuare a acţiunii bacteriostatice sau fenomene de intoleranţă.

Credem că aceste încercări clinice şi determinări de laborator pot atesta justeţea datei de valabilitate acordată soluţiei şi stabilitatea ei în timpul preconizat de noi.

Fig. 1 şi 2 reprezintă probele de determinare a acţiunii antibiotice pe mediu de geloză plus sînge.

Tabelul I reprezintă frecvenţa de preparare a perfuziei de cloramfenicol în cadrul farmaciei Spitalului Baia Mare, în intervalul de timp 17.VI — 27.IX.1965.

Modul de administrare şi indicaţii în medicina umană

Observaţiile au fost făcute în cadrul secţiei de reanimare a Spitalului Baia Mare.

Cea mai importantă categorie de bolnavi au fost cei la care am dorit o creştere importantă a concentraţiei de antibiotic în sînge, doze de atac cu antibiotice, stări septico-piemice.

Tabelul I

Freevenţa de preparare a perfuziilor de cloramfenicol în farmacia Spitalului din Baia Mare

Data preparării	Nr. seriei	Cantitatea (în litri)	Concentraţia (%)	Numărul flacoanelor preparate
17.VI.1965	688	4	0,2	16
22.VI.1965	711	2	0,1	4
26.VI.1965	737	2	0,1	4
28.VI.1965	744	5	0,1	20
3.VII.1965	770	5	0,1	20
5.VII.1965	777	5	0,2	20
6.VII.1965	781	5	0,1	20
13.VII.1965	807	2	0,1	8
13.VII.1965	818	4	0,2	16
28.VII.1965	901	9	0,2	30
6.VIII.1965	947	9	0,2	31
7.VIII.1965	954	9	0,2	31
20.VIII.1965	1 024	4	0,2	16
26.VIII.1965	1 042	9	0,2	30
8.IX.1965	1 115	9	0,2	31
21.IX.1965	1 176	9	0,2	31
Total		90		328

O a doua categorie de bolnavi au fost cei la care starea tegumentelor nu a permis o altă cale de administrare parenterală (arsuri întinse).

A treia categorie au fost bolnavii cu intoleranţă gastrică la clorocid, cei cu vărsături din peritonite, ocluzii, arsuri. Perfuzia cu antibiotic (clorocid 0,2%) s-a administrat în ritmul obişnuit al perfuziilor de hidratare a bolnavilor, recomandate de toţi autorii. În majoritatea cazurilor ne-am folosit de puncţia venoasă cu acul a venelor superficiale şi profunde abordabile (femorala şi subclavia). În cîteva cazuri am procedat la cateterizarea venelor cu tuburi de material plastic.

La nici unul din cazuri nu am observat accidente de nici un fel. Soluţia izotonizată şi tamponată nu a produs iritarea venei şi nici trombozarea ei după repetate administrări în aceeaşi venă. Bolnavii au primit doze între 0,25 şi 2 g în 24 de ore, timp de 48 de ore pînă la 6 zile.

Modul de administrare la animale este calea intravenoasă, lentă, deci cea obişnuită la injecţiile intravenoase prin vena jugulară, în afară de cîine, unde se face apel la vena safenă. În nici unul din cazuri nu am observat accidente de nici un fel. Soluţia preparată la Spitalul Baia Mare, izotonizată, nu a produs iritarea venei (flebite, periflebite) şi nici trombozarea ei, după repetate administrări în aceeaşi venă.

Animalele bolnave au beneficiat de tratament medicamentos, cu perfuzie de cloramfenicol timp de 3—4 zile, administrîndu-se doze în raport cu specia şi talia animalului.

Nu este cazul a accentua în prezentul referat indicaţiile clinice ale cloramfenicolului şi rezultatele obţinute în tratamentul uman instituit cu perfuzii de cloramfenicol. Ele sînt aceleaşi cu cele obţinute în tratamentul cu produse parenterale ale diverşilor derivaţi ai cloramfenicolului sau cu cele obţinute în tratamentul *per os*.

Rezultate interesante s-au obţinut în special în medicina veterinară, unde acţiunea cloramfenicolului nu a fost pînă în prezent suficient urmărită, nici în tratamentul *per os*, din cauza greutăţilor de administrare la animale şi preţului ridicat al acestui tratament.

În concluzie. În lipsa hemisuccinatului de cloramfenicol sau chiar cînd acesta va apărea pe piaţă, prepararea perfuziei din cloramfenicolul pur produs de fabrica „Terapia" din Cluj se dovedeşte a fi accesibilă la nivelul oricărei farmacii, cu rezultate clinice identice şi tolerabilitate absolută.

Indicele de clasificare: 615.779.93 (Cloramfenicol)

FARMACIA
vol. XIV, nr. 7, anul 1966

Măsuri cu caracter organizatoric luate de dr. C. Davilla în sectorul farmaceutic

E. Gheorghiu

Reformele juridico-administrative din timpul domniei lui A. I. Cuza au influențat mai toate domeniile vieții de stat și sociale, permițînd și promovînd succesul ideilor naționale în cadrul noului stat românesc, care a luat naștere o dată cu actul unirii celor două Principate în anul 1859.

Pe plan medical, actul unirii principatelor a fost precedat de cîteva realizări de mare importanță inițiate de dr. C. Davilla și care, în anii care au urmat, și-au arătat pe deplin roadele. Printre acestea se situează în prim plan organizarea învățămîntului medical și farmaceutic, adecvat necesităților de atunci ale țării.

Francez de origine, chemat în 1853 în Țara Românească pentru reorganizarea serviciului sanitar militar, C. Davilla nu numai că și-a îndeplinit cu prisosință această sarcină, dar a jucat un rol deosebit de important și în organizarea serviciului sanitar civil (1).

Spirit progresist, fire entuziastă, dotat cu deosebite însușiri, el s-a apropiat de năzuințele poporului român și a manifestat o justă înțelegere a evenimentelor istorice.

Istoriografii medicinei românești au dedicat numeroase lucrări acestui eminent organizator, astfel încît, astăzi, activitatea lui C. Davilla este bine cunoscută cercurilor medicale românești.

Mult mai puțin cunoscută este activitatea lui C. Davilla ca organizator al rețelei farmaceutice.

Prin măsurile pe care le-a propus în calitatea sa de inspector general al serviciului sanitar, el reușește să introducă și în sectorul farmaceutic o serie de măsuri organizatorice de importanță majoră.

Unele dintre acestea, ca : organizarea învățămîntului farmaceutic în cadrul Școlii naționale de medicină și farmacie în 1857—1858, inițierea organizării grădinii botanice de la Cotroceni în 1860 sau publicarea primei farmacopee române alcătuită de C. C. Hepites în 1862, sînt bine cunoscute în țara noastră prin consecințele pozitive pe care le-au avut asupra dezvoltării vieții noastre medicale, în general, și a celei farmaceutice, în particular.

Altele însă, care privesc strict rețeaua farmaceutică, sînt mai puțin cunoscute. Dintre acestea voi menționa : introducerea sistemului

zecimal de măsură în farmacie (1859), introducerea registrului de copiat rețete (1861) și propunerea pentru înființarea în București a unui depozit central de medicamente (1859).

Pe de o parte, eterogenitatea medicilor și farmaciștilor formați la diferite școli de medicină sau farmacie din Europa, iar pe de altă parte obligarea de către Regulamentul organic a farmaciștilor — majoritatea proveniți din Imperiul austriac — de a se folosi în exercitarea profesiunii lor de farmacopeea austriacă, au făcut ca sistemul de măsură folosit în farmaciile românești să fie cel vechi austriac.

Unitățile de măsură ponderale farmaceutice austriace erau exprimate în grane, scrupule, drahme, uncii și libre *.

Sistemul modern de apreciere a greutății, folosit în Franța, unde a fost adaptat și oficializat după revoluția din 1789, era cel bazat pe împărțirea în grame.

O tendință vădită de folosire și înrădăcinare a acestui sistem modern de greutăți și măsuri, mult mai practic decît cel vechi austriac, se oglindește și în Farmacopeea Română ed. I, deși în cadrul monografiilor cantitățile de substanță sînt exprimate în părți.

Menționăm că necesitatea aprecierii cantităților în „părți“ în cadrul monografiilor și nu printr-unul din sistemele de măsuri existente se datorește tocmai faptului că în această perioadă de timp marea masă a farmaciștilor și medicilor încă nu era familiarizată cu noul sistem de măsură introdus de C. Davilla în 1859.

În anexele F.R.I. sînt date o serie de tabele care exprimă echivalentul dintre diferitele sisteme de măsură existente la acea epocă și sistemul metric francez propus de C. Davilla (2).

Trecerea de la un sistem vechi de măsurare, cu tradiție în țară la altul nou, superior, a reprezentat la vremea respectivă un adevărat act revoluționar în viața medicală și farmaceutică a țării, deoarece aceasta atrăgea, în afara aspectului economic, ca procurarea truselor respective, implicații deosebite în activitatea de receptură a farmaciilor, precum și în sistemul de stabilire a dozelor de către medici. De aceea, acest proces s-a făcut din timp, începînd din anul 1860.

Ca o fază premergătoare intrării în vigoare a F.R., ed. I (1863), C. Davilla dispune încă din iulie 1859 introducerea în rețeaua farmaceutică a greutăților din sistemul zecimal alături de cele austriece.

La 17 iulie 1859 el se adresează președintelui Colegiului farmaceutic, arătînd că :

„Pe lîngă măsurile de greutăți austriece cu care se slujesc spițerii, trebuința reclamînd ca pentru o mai întinsă unitate practică și obișnuință în țară, să se introducă și sistemul zecimal, vă invit a le face (farmaciștilor N. A.) cuvenita comunicație despre aceasta, spre a se îngriji mai din vreme ca de la 1 ianuarie viitor să se aducă negreșit la îndeplinire dispozițiile de mai sus, avînd fiecare farmacie pe lîngă vorbita măsură și zecimalele greutăți și la timp mi se va raporta rezultatele“ (3).

Încă din ianuarie 1860, medicii șefi ai districtelor încep să raporteze stadiul executării acestor dispoziții în districtele respective.

---

* 1 libră = 5 760 grana 1 scrupula = 20 grana
1 uncie = 480 grana 1 grana = 0,072818 *ponderis gallicis* (g)
1 drahmă = 60 grana

Dintre acestea, reproducem pe aceea a medicului districtului Olt, trimisă la 19 ianuarie 1860, în care acesta arată că :

„Dispoziţia luată pentru introducerea sistemului zecimal pe lîngă măsurile de greutăţi austriece cu care se slujesc toţi spiţerii din acest principat comunicat cu ordinul Dv. 5 696 de la 17 septembrie anul încetat, subscrisul după îndatorire cu respect vă supune la cunoştinţa Dv. că nu s-au putut pînă acum aduce la îndeplinire la acest district, din cauză că încă nu a primit spiţerul acestui district măsurile zecimale pentru care au luat înţelegere a i le aduce din străinătate cu D-nul prezidentul colegiului farmaceutic care, cum mi-a arătat spiţerul, s-a însărcinat a aproviziona pe toţi spiţerii dintr'acest principat cu măsurile zecimale" (3).

Sarcina pe care preşedintele Colegiului farmaceutic — la acea dată Andrei Frank — şi-a luat-o de a procura farmaciştilor din ţară greutăţile zecimale rezultă şi dintr-un *post scriptum* al unei circulare a colegiului, adresată reţelei farmaceutice în noiembrie 1859, prin care se comunica o adresă a dr. C. Davilla relativ la crearea unei farmacii centrale (4).

Măsura luată de C. Davilla de a introduce sistemul zecimal în reţeaua farmaceutică românească se încadrează în ansamblul realizărilor sanitare de mare importanţă, cu consecinţe pozitive în dezvoltarea şi modernizarea farmaciei româneşti, situînd România printre primele ţări din Europa care au introdus în farmacie sistemul zecimal de măsură.

Ea a fost luată în perioada iniţierii şi alcătuirii F.R., ed. I, atît în scopul uniformizării sistemului de cîntărire în farmacie, cît şi pentru obişnuirea farmaciştilor şi medicilor cu folosirea noului sistem de măsură.

Operaţiile de măsurare în practica de fiecare zi a farmaciei, precum şi redactarea reţetelor medicale din punctul de vedere al exprimării cantitative sufereau schimbări radicale. Acest important act organizatoric coincide cu o altă măsură, la fel de importantă, atît pentru viaţa sanitară, cît şi pentru creşterea prestigiului naţional al României. Această măsură consta în obligarea farmaciştilor de a nu mai executa reţetele redactate în limbi străine (franceză, germană) (4).

Conştienţi de importanţa şi valoarea ştiinţifică a noului sistem de măsură, farmaciştii, prin Colegiul farmaceutic, se grăbesc să-şi procure trusele de greutăţi necesare, aducîndu-le din străinătate, fapt care dovedeşte că aceştia nu erau refractari introducerii unor metode moderne de lucru în farmacie, atunci cînd acestea se impuneau prin valoarea lor ştiinţifică.

O altă măsură organizatorică privind sectorul farmaceutic, luată de C. Davilla în aceeaşi perioadă, a fost aceea a introducerii registrului de copiat reţete în farmacie.

Necesitatea înfiinţării acestui sistem de evidenţă a fost generată — aşa cum rezultă din textul jurnalului Consiliului medical — de „nişte întîmplări nenorocite şi izvorîte din neîngrijire, iar alte ori din rea credinţă că originalul unei reţete prescrise nu se mai poate găsi nicăieri, încît nici procesele nu mai pot să-şi ia cursul lor normal, nici aplicaţia penalităţii legale nu se poate efectua, din care cauză s-a dat naştere la o mulţime de reîncriminări şi de plîngeri" (3).

Coroborînd această expunere de motive cu faptul că în perioada respectivă — în ciuda eforturilor depuse de autoritatea sanitară —

problema comercializării produselor toxice de către persoane străine de farmacie rămăsese nerezolvată, măsura apare întrutotul justificată.

Pentru o mai bună regulă și în scopul evitării unor asemenea neorînduieli, în ședința sa din 28 iunie 1861, Consiliul medical hotărăște :

„1. Că de astăzi într-un termen de o lună toți farmaciștii, atît din capitală, cît și de prin districte, ce au voie a libera și executa prescripțiuni, se îndatorează să aibă un registru ad-hoc pentru copierea ordonanțelor jurnaliere.

2. Că orice ordonanță dohtoricească cată să figureze în registru cu numărul, data, numele prescriitorului și cu copierea scrupuloasă a substanțelor medicinale cuprinse într-însa, iar nr. registrului să se pună la eticheta vaselor în care s-ar expedia acele medicamente.

3. Să se recomande cu dinadinsul această punere la cale în privința expuselor măsuri D-lui Președinte al Onor Colegiului farmaceutic spre a stărui de a se pune întocmire în lucrare și a se păzi această regulă cu exactitate și fără cîtuși de puțină abatere, căci cei ce se vor dovedi în abateri vor fi supuși la cuvenita amendă după lege" (3).

Semnează: Președintele Consiliului *C. Davilla* și ceilalți membri: dr. *Atanasovici, Capșa, Polizu, Protici* și *Zürner.*

Introducerea ordinei în eliberarea medicamentelor din farmacie a avut o înrîurire favorabilă în desfășurarea activității farmaceutice românești. Responsabilitatea juridică și posibilitatea depistării imediate a celor vinovați de prepararea inexactă a unui medicament, în caz de accident, fac ca farmaciștii să-și îndrepte mai mult atenția asupra calității produselor preparate.

Măsuri pentru evitarea accidentelor în administrarea medicamentelor s-au luat în Țara Românească și înainte de C. Davilla, în sensul că farmaciile nu aveau voie să elibereze nici un medicament fără prescripție medicală și erau obligate să păstreze medicamentele în cele mai bune condiții. Cu toate acestea, nu rare erau cazurile cînd organele sanitare sesizau abateri în această privință.

Desigur, nu toate cazurile de intoxicații cu substanțe medicamentoase puteau fi puse pe seama medicamentelor provenite din farmacii.

Nu trebuie uitat faptul că în vremea aceea mulți șarlatani, lipsiți de o elementară pregătire sanitară, practicau clandestin medicina și farmacia, exploatînd buna credință a naivilor care le cereau ajutorul, fapt care devenise de-a dreptul îngrijorător pentru autoritatea sanitară (5).

Prin introducerea registrelor de copiat rețete, respectiv prin așezarea ordinei în eliberarea medicamentelor, s-a dat posibilitate organelor judiciare să-și orienteze mai concret cercetările pentru stabilirea vinovaților în cazurile de moarte prin otrăvire.

Indirect, acest fapt a contribuit și la ridicarea prestigiului farmaciei și la întărirea încrederii bolnavilor în calitatea medicamentului preparat în farmacie.

Astăzi, aceste registre — acolo unde s-au mai păstrat — reprezintă documente valoroase și un material interesant de studiat pentru cei ce doresc să cunoască trecutul și evoluția medicației românești.

Iată, așadar, cum, din motive de ordin juridic, pe de o parte, și pentru eventuala stabilire a calității și cantității produselor eliberate de farmacie, pe de altă parte, s-a ajuns la introducerea unui sistem de evidență a recepturii valabil și în zilele noastre.

Preocupările dr. C. Davilla au fost îndreptate și asupra aspectelor economice ale sectorului farmaceutic.

Dintre acestea, amintim introducerea în rețeaua farmaceutică a tarifului românesc de taxare a medicamentelor la 15 august 1859, care înlocuia taxa vieneză din 1855 — în vigoare la noi pînă la acea dată —, urmînd a ne ocupa mai pe larg de un alt aspect economic farmaceutic ridicat de C. Davilla, și anume : aprovizionarea cu medicamente a farmaciilor.

Prin adresa cu nr. 5 718 din 15 sept. 1859, adresată președintelui Colegiului farmaceutic, inspectorul general C. Davilla arată că a observat „din încercare că mijlocul prin care ar putea face o însemnată economie toate stabilimentele sanitare de binefacere nu poate fi altul decît a se stabili și la noi în capitală o farmacie centrală de depo aprovizionată cu toate materialurile și organizată pe niște statute solide, de unde ar trebui să-și întîmpine trebuințele în general nu numai toate spitalurile din capitală și să se aprovizioneze și cele de prin districte, dar să-și poată procura și mulți din spițerii lipsiți de mijloace materiale necesare cu un mare scăzămînt din cheltuielile ce sînt siliți acum să le facă cu aducerea lor din străinătate prin comisionari“ (4).

În continuare, C. Davilla aduce la cunoștință președintelui colegiului că nu de mult timp a organizat o mică magazie-depozit pentru spitalul ostășesc și Școala de medicină de la Mihai Vodă, care „poci zice în credință că a lăsat un beneficiu pe fiecare an aproape de jumătate din sumele cheltuite cu a sa întrebuințare. Văzînd dar că timpul prezent este cel mai favorabil în realizarea unei asemenea urgente trebuințe, vă invit ca împreună cu cîțiva din membrii colegiului Dv. să întocmiți o comisie farmaceutică la care voiu lua și eu parte în deliberări“ (4).

În încheierea documentului, C. Davilla subliniază necesitatea acestei convocări în scopul elaborării unui proiect relativ la statutul pe care s-ar putea funda un „asemenea urgent și folositor stabiliment“.

Propunerea lui C. Davilla și ideea unei aprovizionări centrale a rețelei farmaceutice, într-o perioadă cînd acestea erau aduse din străinătate de la diferite firme producătoare, prin intermediul comisionarilor, la prețuri destul de ridicate, dovedește o temeinică cunoaștere a problemelor economice ale sectorului farmaceutic și o largă intuiție a perspectivei acestuia.

Propunerea este făcută pe bază de observații personale și în urma unei experiențe cîștigate.

Privită în ansamblul evenimentelor istorice ale perioadei respective și corelînd-o cu momentul introducerii taxei farmaceutice despre care am amintit mai sus, propunerea pe care C. Davilla o face în legătură cu înființarea acestui depozit de medicamente, în sensul că „timpul prezent este cel mai favorabil în realizarea unei asemenea trebuințe urgente“, apare în totul justificată.

Propunerea prezenta pentru farmaciști, cît și pentru viitoarele promoții de absolvenți ai Școlii naționale de farmacie, perspectiva unei aprovizionări centrale, „cu un mare scăzămînt din cheltuielile“ pe care aceștia le făceau folosind serviciile comisionarilor.

Măsura avea să aibă consecințe favorabile și asupra calității preparatelor executate în farmacii, deoarece, în felul acesta, majoritatea farmaciilor se puteau aproviziona cu produse de aceeași calitate și din

aceeași sursă. Înlocuirea unei aprovizionări întîmplător făcute, prin intermediul comisionarilor, cu o aprovizionare centralizată și cu produse de proveniență cunoscută, nu putea să aibă decît consecințe favorabile asupra desfășurării activității tehnice a produselor.

Aplicarea și respectarea tarifului de taxare apăreau mult mai posibile și chiar avantajoase din punctul de vedere al prestigiului profesional, în aceste condiții.

Trecînd în revistă cele expuse în acest studiu, desprindem cîteva aspecte, care considerăm că vor putea contribui la completarea vastului tablou al cunoștințelor pe care le aveam pînă în prezent despre C. Davilla.

Înzestrat cu însușiri deosebite organizatorice, el a introdus, așa cum s-a arătat mai înainte, o serie de elemente noi în activitatea farmaciei românești, contribuind astfel la modernizarea acestui sector. Prin luarea unor măsuri de foarte mare importanță — organizarea învățămîntului farmaceutic, editarea F.R., ed. I, introducerea sistemului zecimal în farmacii etc. — el a scos farmacia românească de sub influența celei austriece, creîndu-i, în felul acesta, din punct de vedere organizatoric, o independență totală.

Timpul și-a spus cuvîntul în opera organizatorică a dr. C. Davilla. Unele dintre măsurile luate de el cu aproximativ 100 de ani în urmă mai sînt în vigoare și astăzi, fapt care demonstrează justețea lor.

Noțiunile de calitate și economicitate se împletesc într-un tot armonios în toată activitatea sa organizatorică, acestea fiind în concordanță cu concepția modernă a farmaciei socialiste române.

BIBLIOGRAFIE

1. IZSAK SAMUIL — Studii și cercetări de istoria medicinei și farmaciei în R.P.R., Ed. Acad. R.P.R., 1962.
2. x x x — Farmacopeea Română, ed. I, 1862.
3. x x x — M.A.I. Fond Sanitar, Arh. Statului, București, Dosar XIV/1860.
4. x x x — Acad. R.P.R., Pach. DCXLVII.
5. GHEORGHIU EMIL — Analiza toxicologică la București în prima jumătate a secolului al XIX-lea (Conferința de farmacie de la Opatija, R. F. Iugoslavia, 1964).

Articol intrat în redacție la 28.VI.1965.

Indicele de clasificare: 615 (09)

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

C R O N I C Ă

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

PROFESOR GHEORGHE PAMFIL
1883—1965

A încetat din viață la Breaza, unde s-a retras, dr. G. Pamfil, profesor la Facultatea de farmacie din Cluj între anii 1920—1934 și apoi la Facultatea de farmacie din București între 1934—1944.

Profesor cu multilaterale cunoștințe în domeniul științelor farmaceutice, a îndrumat, ani de-a rîndul, numeroase generații de studenți, deveniți apoi farmaciști răspîndiți în toată țara, care își aduc aminte de cursurile de chimie farmaceutică și farmacie galenică predate cu deosebită competență și talent.

Născut la 22 martie 1883 în comuna Unirea, raionul Focșani, ca al zecelea copil în familia unui meseriaș sărac, a absolvit liceul din Focșani. La terminarea liceului, a lucrat ca practicant la farmacia Vorel din Piatra-Neamț, unde, cu pasiunea pe care o avea pentru botanică, a înjghebat un ierbar din flora regiunii, pentru care, la expoziția din București din 1907, a primit medalia de aur. Urmează învățămîntul universitar farmaceutic, ocupînd prin concurs un loc la Institutul sanitar militar. După terminarea facultății, ca ofițer farmacist i se încredințează munca de răspundere pe care o reprezenta organizarea laboratorului de analize al armatei, sarcină pe care a îndeplinit-o cu deosebită sîrguință și pricepere, motiv pentru care, în anul 1910, obține o bursă de stat care îi permite să-și continue studiile la Geneva. Aici, sub îndrumarea profesorului Guy, obține titlul de doctor în științele fizico-chimice în urma unei lucrări valoroase care a durat trei ani.

Reîntors în țară în 1913, își continuă activitatea ca ofițer farmacist, iar în timpul primului război este avansat la gradul de maior.

În anul 1920 a fost chemat de consiliul Facultății de medicină și farmacie din Cluj pentru a ocupa catedra de chimie farmaceutică și farmacie galenică de la această facultate. Din acest an, și-a consacrat toată activitatea catedrei care i s-a încredințat, contribuind la reorganizarea și apoi la modernizarea învățămîntului farmaceutic din Cluj. În cadrul cursurilor sistematizate și clare, insista totdeauna asupra posibilităților de valorificare a bogățiilor țării noastre și rolului ce revine farmacistului ca factor social în educarea maselor. La Cluj, valorifică o serie de materii prime din țara noastră, preparînd medicamente cerute de terapeutica de atunci și conduce șase teze de doctorat în farmacie.

După desființarea învățămîntului farmaceutic de la Cluj, în anul 1934, a fost mutat la București, devenind titularul catedrei de farmacie galenică și apoi decanul Facultății de farmacie din București. În această calitate, a activat pînă în 1944, cînd s-a pensionat.

A editat în două volume un curs de chimie farmaceutică, a publicat cca. 50 de lucrări în țară și străinătate și a căutat, prin toată activitatea sa, să ridice nivelul profesiunii, s-o îndrepte spre afirmarea înaltă a unei profesiuni în stare de a colabora în mod util cu medicina în folosul oamenilor suferinzi, al valorificării bogățiilor naturale din țara noastră.

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

ÎN LEGĂTURĂ CU MEDICAŢIILE ENDONAZALE, **R. Dufour**, Rev. techn. pharm., 1965, vol. X, nr. 6, p. 4 916

După o scurtă expunere a fiziologiei mucoaselor, autorul arată că edemele inflamatoare ale acestora, acute sau cronice, sînt consecinţa unei vasodilataţii difuze arteriolo-capilarovenoase şi prin mărirea permeabilităţii capilare apare o cantitate abundentă de lichide intracelulare, iar edemele neinflamatoare pot fi alergice (liberarea de histamină, care antrenează o dilataţie arteriolo-capilară, cu inhibarea sfincterelor precapilare), angiospastice (vasospasm în urma căruia sîngele se întoarce în extremitatea venulară a metarteriolelor lipsite de sfincter) şi cele de origine venoasă (insuficienţe cardiace).

În ceea ce priveşte tratamentul, s-au propus diverse forme galenice: pudre pentru insuflare (astăzi puţin folosite), pomezi cu consistenţă potrivită pentru a tapisa mucoasele (hemostatice, antiseptice şi descongestionante), fumigaţii (compuşi cu acţiune vasoconstrictoare, ca şi oleuri esenţiale balsamice cu proprietăţi antiseptice) folosite în rinosinuzita acută şi cronică, soluţii apoase şi uleioase, arătîndu-se totodată avantajele şi inconvenientele fiecărei forme farmaceutice.

Administrarea acestora se poate face sub formă de aerosoli, pulverizaţii, instilaţii sau spălături.

În privinţa anestezicilor, cocaina şi stovaina potenţează acţiunea adrenalinei. Dintre vasoconstrictorii întrebuinţaţi se enumeră amine primare alifatice (de exemplu, heptedrina = 2-aminoheptan; demedrina = 2-amino-4-metil hexanal), aromatice nefenolice (de exemplu efedrina), amine aromatice fenolice (de exemplu adrenalina, noradrenalina), amine aliciclice (imidazoline: naftazolina etc.).

Terapia vasoconstrictoare are şi unele inconveniente. Adrenalina şi noradrenalina produc şi o vasodilataţie secundară, care poate fi datorită obosirii mecanismului de vasoconstricţie, liberarea secundară de histamină, tulburări angiospastice; vasoconstricţia măreşte spasmul şi prin mărirea permeabilităţii capilare rezultă edemul, care explică congestia nazală secundară. Iritaţiile locale se explică printr-o intoleranţă particulară a bolnavului. Toxicitatea proprie a simpatomimeticelor se explică prin ridicarea tensiunii arteriale, tahicardie şi o acţiune centrală (insomnie, nervozitate).

Folosirea medicaţiei pe un timp mai lung poate da reacţii tardive, chiar şi soluţia fiziologică. În reacţia de tip vasomotor, mucoasa este congestionată, edematoasă şi neretractilă la cocaină şi medicaţia se suspendă în aceste cazuri. Naftazolina dă toxicomanie şi se observă persistenţa edemului. La sugari nu se fac instilaţii nazale cu vasoconstrictori, căci sînt periculoase, putînd produce asfixia prin vasodilataţie secundară.

Acţiunea comparată a vasoconstrictorilor este cuprinsă în tabele.

Vasoconstrictorii sînt indicaţi în edemul inflamator vasoconstrictor, edemul neinflamator (alergii) şi ca angiospastic vasodilatator. Vasodilatatorii (vagomimetici, muscarinici: acetilcolina, pilocarpina şi nicotinici: nicotina), ca şi grupul neuroplegicelor simpaticolitice şi adrenolitice (cafeina, teofilina, yohimbina), ganglioplegice (pendiomida) şi vasodilatatorii centrali (opiacee, hipnotice, barbiturice, antihistaminice) sînt indicaţi în stările angiospastice ale mucoasei nazale şi pentru a favoriza afluxul sanguin.

Ca substanţe antiinfecţioase sînt folosite antiseptice (balsamice, eucalip-

tol, oleum thymi, gomenol); săruri de argint și compuși cuaternari de amoniu și acestea, la o folosire îndelungată, sînt responsabile de rinite medicamentoase; bacteriofagi și antibiotice. Antihistaminele locale sînt puțin întrebuințate, eficacitatea lor fiind mai evidentă pe cale generală, și au fost substituite cu corticoide, care în general sînt bine tolerate, avînd un rol antiflogistic în inflamațiile nazale.

Antisepticii tensioactivi s-au dovedit iritanți pentru mucoasă și trebuie folosiți cu multă prudență.

De la caz la caz se fac asocieri medicamentoase, ca, de exemplu: antibiotice + cortizon; cortizon + vasoconstrictor; antibiotic + cortizon + vasoconstrictor; antiseptic + cortizon; antiseptic + vasoconstrictor.

Pentru a mări mijloacele de apărare a mucoasei se folosesc vaccinuri rinofaringiene și factori trofici (derivați ai sulfului, vitamine, ca și asocierea lor).

În folosirea instilațiilor nazale nu trebuie să se modifice mișcarea ciliară, să nu se abuzeze de vasoconstrictori sau antiseptice și numai în unele cazuri se vor întrebuința antibiotice. La sugari și copii mici nu se vor prescrie vasoconstrictori.

I. Popa

INTOXICAȚIILE PRIN AEROSOLI, **G. Castagnou**, Rev. techn. pharm., 1963, vol. X, nr. 57, p. 4 157

Contra prafului din aer, căile respiratorii se apără prin mijloace mecanice, chimice și nervoase (reflex de origine iritativă). Căile pulmonare profunde nu absorb decît substanțele gazoase. O.M.S. definește astfel aerosolii: „orice dispersie coloidală a unui solid sau a unui lichid în aer sau într-un gaz". Particulele de 0,5—5μ sînt în stare să ajungă pînă în alveole.

Aerosoloterapia a început să fie folosită din anul 1925, iar astăzi este în plină dezvoltare.

Inhalarea de particule solide, în mediul industrial, dă naștere la intoxicații profesionale cuprinse în grupa mare a nosoconiozelor (pneumoconioze). Pneumoconiozele arborelui bronșic superior se datoresc cimenturilor, sulfurilor și sulfaților alcalini, arseniaților insolubili, clorurilor și pulberilor organice, sărurilor metalice și în particular sulfatului de cupru.

Pneumoconiozele adevărate, în care suferă însuși plămînul sau acțiunea toxică se manifestă asupra întregului organism sau electiv asupra unor organe.

O acțiune asupra sistemului osos o are acidul fluorhidric sub formă gazoasă (fluoroză) sau apele cu conținut mare în fluoruri. Acțiunea toxică a fluorului se datorește afinității sale elective pentru calciu. Pe sistemul osos se fixează electiv și radioelementele Sr și Ba, căci acestea au o afinitate particulară pentru carbonați și fosfați; apropierea de centrele hematopoietice ale măduvei oaselor duce nu numai la o iradiere regulată, dar și la anemie și agranulocitoză.

Asupra stării generale acționează pulberile minerale, ca: plumb, arsenicale, bioxid de mangan. În afară de mediul industrial, aerosolul de bromură de plumb este întîlnit în atmosfera centrelor mari, datorită folosirii benzinei etilate la motoarele cu explozie. În afara aportului de plumb pe care îl aduce alimentația, se mai adaugă cel prin inhalarea atmosferei poluate. Pulberile arsenicale joacă un oarecare rol în intoxicațiile profesionale agricole. Compușii arsenicali, sub influența fermentațiilor criptogamice, dau naștere la derivați organici volatili ai arsenului. Munca în minele de piroluzită are ca urmare, în timp, apariția la muncitori a unui pseudoparkinsonism cu tremurături și paralizii ale membrelor inferioare, făcînd din aceștia infirmi definitivi.

Cangerigenele pulmonare pot fi de origine minerală sau organică. Inhalarea de pulberi cu bază de arsen, crom, nichel și cobalt în extracția minieră duc la cancere pulmonare și acestea sînt astăzi din ce în ce mai frecvente în industria beriliului.

Aerosolii de hidrocarburi, ca uleiurile minerale, gudroanele și mai cu seamă negrul de cărbune care conține hidrocarburi cancerigene din grupul antracenului și fenantrenului (benzopiren, crisen, metilcolantren) se întîlnesc zilnic în gazele de eșapament ale motoarelor cu explozie.

Unele pulberi acționează asupra plămînului însuși, acumulîndu-se în unele zone ale lui. În general, celulele epiteliale le fagocitează. Eliminarea acestora se face pe cale externă prin mucusul bronșic, iar altele prin vasele limfatice. Unele pulberi nu sînt toxice pentru celule: cărbunele (antracoza) și oxidul de fier (sideroza), dar prin acumulare pot duce la o fibroză care perturbă circulația de retur, favorizînd indirect bolile infecțioase pulmonare sau ducînd la emfizem. Alte pulberi au o acțiune toxică directă și datorită morții celulelor fagocitare încetinesc

circulația limfatică, antrenînd o reacție inflamatoare și se formează noduli; este cazul silicozei și azbestozei.

Aerosolii au devenit actualmente o formă medicamentoasă curentă și datorită folosirii bombelor cu gaz sub presiune, terapia cu aerosoli poate fi efectuată de bolnav la domiciliu. Ca agenți propulsori se folosesc: bioxid de carbon, azot, protoxid de azot, clorură de metilen sau însuși butanul sau propanul. Acestea trebuie să posede două proprietăți esențiale: să mențină presiunea interioară constantă pînă la golirea buteliei și să se transforme repede în gaz la presiunea atmosferică, liberînd substanțele active sub o formă foarte fină.

Ca propulsori moderni sînt folosiți freonii, derivații fluoro-clorurați ai metanului și etanului. Toți compușii din acest grup prezintă o reacție comună, și anume posibilitatea de a se descompune prin hidroliză apoasă — lentă și parțială — cu liberare de acid clorhidric, acid fluorhidric și oxiclorură de carbon (fosgen), toți fiind toxici sufocanți.

În ceea ce privește absorbția freonilor prin inhalare, experimentările pe animale au arătat că toxicitatea acută a acestora este practic nulă. Pulverizarea freonilor asupra pielii produce fenomene locale de frig. Conductul auditiv este sensibil. Se observă congestia dermului și a hipodermului, cu diminuarea creșterii părului, influențe care se agravează cu vîrsta. De asemenea, ei frînează cicatrizarea plăgilor și a arsurilor.

I. Popa

FOTOPROTECȚIA CUTANATĂ, **M. Lissarrague,** Rev. techn. pharm., 1965, vol. X, nr. 57, p. 4 135

Lumina solară este un ansamblu de radiații electromagnetice, din care vizibilul cuprinde pe cele cu lungimea de undă de 400—800 mμ; sub această zonă sînt radiațiile ultraviolete, iar peste, cea a infraroșului.

Radiațiile ultraviolete cuprind trei fracțiuni: A, 315—400 mμ (zona apropiată, care cuprinde lumina Wood); B, 280—315 mμ și C, inferior lui 280 mμ (acestea nu ating pămîntul, fiind absorbite de ozonul stratosferic).

Unele fracțiuni au un efect antiseptic. Asupra pielii, radiațiile ultraviolete produc un eritem, care se transformă într-o adevărată arsură, ca după cîteva zile să apară un început de pigmentație și aceste fenomene se datoresc fracțiunii B (290—320 mμ).

La expunerea la lumină, unele epiderme reacționează într-un mod anormal. Subiecții hipersensibili reacționează printr-un eritem la o expunere solară foarte scurtă. Indivizii fotoalergici reacționează brutal prin reacții pruriginoase, chiar dacă sînt pigmentați.

S-a confirmat că ultravioletul producător de eritem are putere carcinogenetică. Abuzul de soare, în timp de 10—20 de ani, produce o îmbătrînire prematură.

Pentru evitarea unor manifestări patologice, unii autori au propus vitamina C, alții vitamina PP.

Trebuie să se țină seamă că unele substanțe sînt capabile de a declanșa o stare de fotosensibilitate ca, de exemplu, sulfonamidele, antihistaminicele, fenotiazinicele, psoralenele; acestea pot acționa, de asemenea, pe cale externă. Ca sensibilizanți externi se pot cita toți coloranții (eozina), parfumurile sau apele de colonie (esența de bergamote), gudroanele, unele vegetale, prin clorofila sau flavonele lor, și unele produse cosmetice.

În eritemul polimorf solar, fotosensibilizarea ar fi datorită porfirinelor în exces și aceste substanțe fotosensibilizante de origine endogenă ar fi relevate prin ultravioletele de 300—450 mμ.

În cele mai multe cazuri este posibilă o protecție locală.

În cazuri de fotoalergie se poate considera că nici un mijloc nu este eficace. În cazurile de hiperfotosensibilizare, folosirea unei bariere de protecție totală este necesară. În tulburările de pigmentație trebuie, de asemenea, să se folosească o cremă antisolară (ecran total). Petele cutanate sînt adesea cauzate de parfumuri (ape de colonie și cosmetice).

Cea mai mare parte a cremelor antisolare au ca vehicul un excipient gras sau semigras: cremă, ulei pomadă sub formă lichidă sau solidă; cremele grase convin mai mult feței feminine. Tendința actuală este de a se folosi preparate cu conținut mic în corpi grași, care să se întindă bine pe piele. În vehiculul ales sînt înglobați derivați ai acidului p-aminobenzoic, cetone benzenice, benzalazina; astfel de substanțe, numite filtre, dau o protecție parțială. O protecție totală este dată de pigmenți albi, cum sînt caolinul sau oxidul de titan. Uleiurile transparente nu sînt destul de eficace.

I. Popa

„BAYMAL", ALUMINĂ COLOIDALĂ : UN NOU AGENT DE FORMULARE FARMACEUTICĂ ȘI COSMETICĂ, **M. Barr**, Amer. J. Pharm., 1965, vol. 137, nr. 4, p. 127.

Baymal-ul, alumină coloidală, este un coloid anorganic de sinteză, preparat prin hidroliza unui compus de aluminiu la temperatură și presiune ridicată și posedă proprietăți mai deosebite, care sînt puse în valoare, atît ca agent în anumite formulări, cît și ca ingredient activ.

Este o pulbere compusă din fibre microcristaline (AlOOH). Particulele sînt inerte și stabile, însă pot fi modificate de acizi și baze tari, iar la pH = 1 se dizolvă încet în acid clorhidric și în acid fosforic ; la pH peste 12 trece în aluminat. Grupele hidroxilice de pe suprafața fibrelor reacționează ușor cu acizii carboxilici, cu proteine și cu alți hidroxili reactivi și formează complecși.

Compoziția chimică tipică și proprietățile fizice ale Baymal-ului sînt redate în două tabele.

Se dispersează ușor în apă pentru a forma soli coloidali cationici, slab acizi. De asemenea, poate fi dizolvat în puțini solvenți cu o înaltă polaritate. În stare uscată, fibrele sînt acoperite cu acid acetic adsorbit și la dispersarea în apă, acidul acetic ionizează și lasă ionii de hidrogen pe suprafața fibrelor. În general, pH-ul celor mai multe dispersii este de circa 4—4,5.

Dispersiile în apă se realizează repede cu ajutorul aparatelor de amestecat și de obicei dispersia se pregătește înainte de adăugarea altor ingrediente. Obișnuit, dispersia inițială este de 1—10%, ca în final să fie de 0,1—0,5%. Maximum de viscozitate este situat la un pH de 5,5—7,5 și din acest motiv se face o slabă alcalinizare a preparatului și mai ales cînd este necesar un gel tixotropic. Exudarea nu este instantanee.

Solii apoși de Baymal se amestecă ușor cu mai multe volume de glicerol, propilenglicol și cu 1—2 volume de izopropanol, acetonă sau alți solvenți miscibili cu apa, fără a se observa sinereza.

Viscozitatea dispersiilor este influențată de factori ca : concentrație, pH, vechime și săruri. Un efect marcant asupra viscozității îl are pH-ul. Viscozitatea crește la un pH scăzut (mediu neutru și foarte slab alcalin). La pH 7—7,5 solul se modifică în timp.

Baymal-ul nu dispersează deîndată în apa care conține o sare. Efectul de sare se datorește anionului și produce o creștere considerabilă a viscozității.

Dispersiile cu Baymal au un aspect alb, translucid și la pipăit sînt fără asperități, negrăsoase și lipicioase, avînd o eleganță cosmetică.

Din cauza ionilor de acetat de pe suprafața fibrelor, dispersiile au un slab miros acetic și cu cît dispersia este mai acidă, cu atît și mirosul este mai accentuat ; mascarea mirosului se face prin diverși agenți.

Este un adsorbant pentru oleuri și absorbant pentru umiditate.

În contact cu materiile acide, Baymal-ul formează film. În unele condiții formează spumă.

Este un coagulant pentru proteine. Sînt puse în valoare, pentru cosmetică și dermatologie, proprietățile sale astringente. Posedă proprietăți antibacteriene, inhibînd creșterea *S. aureus, B. subtilis, P. aeruginosa, C. albicans și A. niger*.

Practic, Beymal-ul nu este toxic. Doza letală aproximativă, pentru șobolani, este mai mare de 11 g/kilocorp. La om nu produce sensibilizarea pielii ca urmare a aplicării dispersiilor de 10%.

Proprietățile sale îl fac propice ca agent de suspensie a substanțelor insolubile pentru uz farmaceutic și cosmetic. Sarcina pozitivă a solilor permite încorporarea medicamentelor cationice, care sînt incompatibile cu cei mai mulți agenți comuni de suspensie. Pentru suspensii convine concentrația de 1—2% și, de asemenea, poate fi folosit la prepararea emulsiilor, loțiunilor și la dispersarea unor pigmenți. În lucrare sînt date și unele formulări pentru dermatologie.

I. Popa

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

SOMMAIRE

Revue générale

Page

V. Torjesco — *Considérations sur la dose et l'action toxique* 385

Travaux originaux. Recherches expérimentales

P. Ionesco-Stoian, Petra Ban, I. Andrei, I. Bădesco, Dorina Dincă, Florica Mihăilesco — *Contribution à l'extraction des produits végétaux par vibro-extraction* 395

Gh. Borș, N. Ioanid — *Etude sur les intoxications par les feuilles de Conium maculatum L* 401

E. Savopol, Ștefania Baliu, I. Marinesco, Silvia Boteanu — *Contribution à la préparation du collyre au chlorhydrate de chlortétracycline* . . 405

O. Bugnariu, V. Filipaș, A. Popovici — *Toxicité et pH des collyres de la Pharmacopée Roumaine VIII* 409

Technique et rationalisation du travail

I. Steinmetz, R. Pântea, I. Szöke, V. Zakarias — *La microflore de l'air d'une section aseptique pour la préparation des solutions injectables* . . . 419

Ștefania Baliu, Silvia Boteanu — *Recherches sur la méthode de dosage de la nébacétine* 425

Gh. Dăianu, O. Gligor, I. Cristea, A Nicoula — *La perfusion à Chloramphénicol* 431

Histoire de la pharmacie

E Gheorghiu — *Mesures prises par C. Davilla pour l'organisation pharmaceutique* 435

Analyses

Chronique

Comptes rendus

INHALT

Allgemeinreferate

Seite

V. Torjescu — *Bemerkungen hinsichtlich der Giftdosis und Giftwirkung* . . 385

Originalbeiträge. Experimentelle Untersuchungen

P. Ionescu-Stoian, Petra Ban, I. Andrei, I. Bădescu, Dorina Dincă, Florica Mihăilescu — *Zur Auslaugung von Pflanzenprodukten durch Vibroextraktion* 395

Gh. Borș, M. Ioanid — *Eine Untersuchung hinsichtlich der Vergiftung mit Blättern von Conium maculatum L* 401

E. Savopol, Ștefania Baliu, I. Marinescu, Silvia Boteanu — *Zur Zubereitung des Kollyriums mit Chlortetracyclinum hydrochloricum* 405

O. Bugnariu, V. Filipaș, A. Popovici — *Giftigkeit und pH-Wert der Kollyrien in der Ph. R. VIII* 409

Technik und Arbeitsrationalisierung

I. Steinmetz, R. Păntea, I. Szöke, V. Zakarias — *Die Luftmikroflora einer aseptischen Abteilung für die Herstellung von Injektionslösungen* . 419

Ștefania Baliu, Silvia Boteanu — *Untersuchungen zur Bestimmungsmethode von Nebacetin* 425

Gh. Dăianu, O. Gligor, I. Cristea, A. Nicula — *Chloramphenicol-Dauertropfinfusion* 431

Geschichte der Pharmazie

E. Gheorghiu — *Von Dr. C. Davilla im pharmazeutischen Sektor getroffene Massnahmen organisatorischen Charakters* 435

Rezensionen

Chronik

Referate

CONTENTS

General Reports

Page

V. Torjescu — *Considerations on doses and toxic action* 385

Original contributions. Experimental Researches

P. Ionescu-Stoian. Petra Ban, I. Andrei, I. Bădescu, Dorina Dincă, Florica Mihăilescu — *Contributions to the extraction of vegetal products by the vibration technique* 395

Gh. Borș, M. Ioanid — *A study on intoxications with leafs of Conium maculatum L* 401

E. Savopol, Ștefania Baliu, I. Marinescu, Silvia Boteanu — *Contributions to preparation of eye washing solutions with chlorhidrate of chlortetracycline* 405

O. Bugnariu, V. Filipaș, A. Popovici — *Toxicity and pH of eye washing solutions from Romanian Pharmacopaea VIII* 409

Technique and work rationalization

I. Steinmetz, R. Pântea, I. Szöke, V. Zakarias — *Air microbial flora in an aseptic section for the preparation of injectable solutions* 419

Ștefania Baliu, Silvia Boteanu — *Studies on the method for dosage of nebacetine* 425

Gh. Dăianu, O. Gligor, I. Cristea, A. Nicula — *Intravenous perfusions with chloramphenicole* 4 31

History of Pharmacy

E. Gheorghiu — *Organizational measures initiated by dr. C. Davilla in the field of pharmacy* 435

Rewiews

Chronicle

Reports

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

СОДЕРЖАНИЕ

Общие рефераты

стр

В. Торжеску — *Дозы и токсическое действие* 385

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

П. Ионеску-Стоян, Петра Бан, И. Андрей, И. Бэдеску, Дорина Динкэ, Флорика Михэйлеску — *В связи с получением вытяжек растительных препаратов при помощи метода виброэкстракции* 395

Г. Борш, Н. Иоанид — *Исследования по вопросу отравлений листьями Conium maculatum L* 401

Э. Савополь, Штефания Балиу, И. Маринеску, Сильвия Ботяну—*К вопросу приготовления глазных капель, содержащих хлоргидрат хлортетрациклина* 405

О. Бугнариу, В. Филипаш, А. Попович — *Токсичность и pH глазных капель, приготовленных согласно VIII изданию Румынской Фармакопеи* 409

Техника и рационализация труда

И. Штейнметц, Р. Пынтя, И. Соке, В. Закариас — *Аэромикрофлора асептического отделения аптеки для приготовления растворов для впрыскивания* 419

Штефания Балиу, Сильвия Ботяну — *Исследования по вопросу методаов количественного определения небацетина* 425

Г. Диану, О. Глигор, И. Кристя, А. Никула — *Перфузии хлорамфеникола* . . 431

История аптечного дела

Э. Георгиу — *Мероприятия огранизационного характера, осуществленные д-ром К. Давилла в аптечном секторе* 435

Рецензии

Хроника

Рефераты

1883

FARMACIA Nr. 7/1966

SUMAR

Pag.

Referate generale

V. Torjescu — *Considerații privind doza și acțiunea toxică* 385

Lucrări originale. Cercetări experimentale

P. Ionescu-Stoian, Petra Ban, I. Andrei, I. Bădescu, Dorina Dincă, Florica Mihăilescu — *Contribuții la extragerea produselor vegetale prin vibroextracție* 395

Gh. Borș, N. Ioanid — *Studiu privind otrăvirile cu frunze de* Conium maculatum L 401

E. Savopol, Ștefania Baliu, I. Marinescu, Silvia Boteanu — *Contribuții la prepararea colirului cu clorhidrat de clortetraciclină* 405

O. Bugnariu ,V. Filipaș, A. Popovici — *Tonicitatea și pH-ul colirelor din F. R. VIII* 409

Tehnică și raționalizarea muncii

I. Steinmetz, R. Pântea, I. Szöke, V. Zakarias — *Aeromicroflora unei secții aseptice pentru prepararea soluțiilor injectabile* 419

Ștefania Baliu, Silvia Boteanu — *Cercetări asupra metodei de dozare a nebacetinei* 425

Gh. Dăianu, O. Gligor, I. Cristea, A. Nicula — *Perfuzia cu cloramfenicol* 431

Istoria farmaciei

E. Gheorghiu — *Măsuri cu caracter organizatoric luate de dr. C. Davilla în sectorul farmaceutic* 435

Recenzii

Cronică

Referate

Taxele poștale plătite în numerar conform aprobării D.G.P.Tc., nr. 560/16239/1966.

I. P. „Informația" – c. 3552 | 41 500 | **Lei 6**

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂŢII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACŢIE:

Redactor responsabil :	prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct :	farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacţie :	farm. V. STĂNESCU
	farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj), prof. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iaşi), farm. Z. FÎRŞIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timişoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureş), farm. A. LABUD (Deva), prof. Al. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂŞOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OŢELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN.

8

August 1966

ÎN ATENŢIA AUTORILOR

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la maşină la două rînduri, cu viza şi prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa: Uniunea Societăţilor de Ştiinţe Medicale, pentru Redacţia revistelor, str. Progresul nr. 8, raion 16 Februarie, Bucureşti.

2. Se va menţiona data comunicării lucrării în şedinţa Secţiei de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor şi adresa lor exactă, pentru corespondenţă şi retribuţie.

3. După titlul articolului autorii vor indica: numele exact şi prenumele în întregime, titlurile universitare sau de reţea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum şi numele conducătorului instituţiei.

4. Articolele nu vor depăşi:

a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note;
b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici şi inovaţii;
c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice;
d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experienţă;
e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări orginale, cercetări experimentale;
f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoţite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile: rusă, franceză, engleză şi germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu:
— ipoteza de lucru şi obiectivele lucrării;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare:
— rezultatele obţinute;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoţit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol şi va fi redactată în modul următor: — pentru cărţi (tratate, manuale) se va trece:

— numele autorului;
— iniţiala prenumelui;
— titlul cărţii, în limba originală, fără prescurtări;
— editura;
— localitatea;
— anul publicării.

Exemplu: Balş, M. G. — Antibioticele, Editura medicală, Bucureşti, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece:

a) numele autorilor;
b) iniţialele prenumelui;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări;
d) titlul revistei în prescurtare internaţională;
e) anul apariţiei;
f) numărul volumului (sublin[illegible]
g) numerele primelor si u[illegible]ielor pagini separate printr-o liniuţă.

Exemplu: Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manif[illegible]ations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris, 1964; *3;* 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor revist[illegible].

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacţia va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE

str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, Bucureşti

EDITURA MEDICALĂ

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

VOLUMUL XIV | Nr. 8 | AUGUST | 1966

Orientarea activității de cercetare în domeniul condiționării medicamentelor

V. PILEA

Institutul de cercetări chimico-farmaceutice, București

Grija față de om, în special cel suferind, a determinat educarea în acest sens a celor ce își pun priceperea și devotamentul în slujba acestei nobile cauze a umanității. Medicamentul, de la concepție și pînă la patul bolnavului, are de străbătut un drum anevoios, prezentînd, în etapele pe care le parcurge, o complexitate de aspecte, dintre care condiționarea ocupă un loc important.

Prepararea și prezentarea formelor de administrare a medicamentelor necesită preocupări și specializări dintre cele mai diferite, rolul farmacistului fiind precumpănitor.

Institutul de cercetări chimico-farmaceutice, cu profil departamental, își dezvoltă continuu cercetarea în domeniul condiționării medicamentelor.

Apreciem util să fie cunoscute aceste preocupări, în prezent și în perspectivă.

Condiționarea ca și celelalte ramuri de activitate științifică pretind, în primul rînd, fundamentarea cercetării, înțelegînd prin aceasta abordarea problemelor generale, majore, cu aplicativitate practică, care să determine orientarea și rezolvarea temelor speciale, specifice. Studiul în profunzime al formelor farmaceutice conduce, inevitabil, la alegerea acelor probleme, care, contribuind la progresul industriei noastre de medicamente, trebuie să satisfacă, calitativ și cantitativ, nevoile terenului clinic.

Întrucît comprimatele se impun ca forma cea mai răspîndită pentru administrarea medicamentelor, în cercetările noastre le-am acordat prioritate.

O dată cu dezvoltarea impetuoasă a chimiei, au apărut o serie de substanțe noi, cu caracteristici deosebit de interesante din punctul de vedere al folosirii lor ca adjuvanți. Dintre aceștia cei mai importanți și care au necesitat cele mai numeroase studii sînt aglutinanții, dezagreganții și lubrefianții, ei jucînd cel mai important rol în tehnologia comprimatelor.

Studiile întreprinse de cercetătorii din întreaga lume au determinat orientarea spre dezvoltarea rapidă a tehnologiei de fabricație a materiilor prime ajutătoare și a utilajelor necesare pentru realizarea lor.

Ținînd seamă de acestea, am urmărit — în primul rînd — să simplificăm tehnologia comprimării, pentru a scurta ciclurile de fabricație, permițînd, astfel, sporirea capacității de producție pentru asimilarea produselor noi, la nivelul și ritmul cercetărilor științifice. În acest sens, preocupările noastre s-au îndreptat spre găsirea unui adjuvant cu calități multiple, care să permită eliminarea granulării, uscării sau brichetării, principalele faze care strangulează — în general — producția.

În urma studiilor întreprinse, ne-am oprit la clasa derivaților celulozici, care oferă o întreagă gamă de substanțe ajutătoare. Dintre acestea, carboximetilceluloza sodică ne-a dat cele mai bune rezultate. Ca urmare, împreună cu un colectiv al fabricii de medicamente „Tableta", am stabilit un procedeu original de comprimare „directă", astăzi, brevetat, care a fost experimentat la fază industrială, obținîndu-se avizele de fabricație pentru produsele: Tebemicin, Scobutil, Salipirin, Anghirol, Suplin și florură de sodiu.

Tehnologia a fost aplicată, la faza de laborator, la încă cca. 25 produse, dintre care cităm : 17-α-hidroxiprogesterona, Ateroid, Complex B forte, Mecopar, Lanatozid C, Viplex, Polivitamine, Clordiazepoxid, Ftalilsulfatiazol, Calmogastrin, Diurocard, Vitamina B_1, Algocalmin, Trizim, Codenal, Epixal, Prostigmin şi altele.

Desigur, procedeul nu este încă universal aplicabil, dar am trecut la o etapă superioară, care preocupă în mod deosebit pe cercetătorii de pretutindeni.

Unele substanţe active, datorită proprietăţilor fizice, nu permit curgerea uniformă a materialului ce urmează să fie comprimat. Aceste inconveniente ne-au determinat să studiem, în continuare, influenţa greutăţii volumetrice a unor substanţe medicamentoase, în special în tehnologia comprimării directe.

Prin unele procedee fizico-chimice, am reuşit să înlăturăm aceste neajunsuri şi să le aplicăm la produsele : iodoclorhidroxiquin (Vioform), clorquinaldol (Sterosan), acid acetilsalicilic, fenacetină, amidopirină, Meprobamat, acid feniletilbarbituric, acid etil-izoamilbarbituric etc.

Pe de altă parte, un rol important în tehnologia comprimării îl constituie stabilirea sistemului optim de lubrifiere. Pentru a se putea prevedea coeficientul de curgere a granulelor în raport cu lubrifianţii folosiţi, în vederea stabilirii gradului optim de lubrifiere, în institutul nostru s-a construit un dispozitiv automat cu care se poate determina, expeditiv, viteza de curgere a materialului de comprimat. Toate aceste studii converg pentru modernizarea tehnologiei de comprimare, prin extinderea comprimării directe şi înlăturarea unor dificultăţi ce pot fi preîntîmpinate.

Îndată ce comprimarea directă a fost fundamentată în linii mari, obiectivele noastre s-au îndreptat către lărgirea gamei substanţelor ajutătoare, dintre care s-au studiat bioxidul de siliciu coloidal (cunoscut sub denumirea de aerosil), polivinil-pirolidona, copolimerul de polivinil-pirolidonă-acetat de vinil (cunoscut sub denumirea de luviskol), laurilsulfatul de sodiu şi unii polietilenglicoli.

Fiecare dintre aceştia prezintă avantajele certe şi proprietăţi care îi recomandă ca adjuvanţi utili în tehnologia comprimării. Experimentările noastre au arătat că aerosilul se poate folosi cu succes, în cantităţi mici, ca suport pentru substanţele higroscopice, cele prezentate sub formă de soluţii sau suspensii apoase sau pentru vitaminele liposolubile.

Protejarea comprimatelor conţinînd substanţe sensibile la umiditate a constituit o preocupare pentru cercetătorii de pretutindeni. Substanţele folosite în acest scop sînt numeroase, făcînd parte din diferite clase chimice : derivaţi de celuloză, polietilenglicoli, siliconi, şerlac, zeină, copolimer de anhidridă maleică şi stiren, polivinilpirolidonă, luviskol etc.

În cercetările noastre am eliminat şerlacul, care este depăşit şi nu oferă o peliculă uniformă, chiar în prezenţa unui plastifiant. Pe de altă parte, cantităţile ce depăşesc o anumită limită pot aduce modificări semnificative ale timpului de dezagregare permis pentru drajeuri gastrosolubile. Aceste inconveniente sînt comune şi celorlalţi produşi insolubili în apă.

De aceea, ne-am orientat experimentările spre polietilenglicoli cu un grad mai mare de polimerizare şi luviskol. Rezultatele obţinute ne îndreptăţesc să constatăm că polivinilpirolidona cu o viscozitate mică este un bun izolant pentru nuclee. Proprietatea ei de a se dizolva în unii solvenţi organici ne-a permis s-o folosim cu succes pentru izolarea nucleelor conţinînd substanţe sensibile la umiditate. În acest scop, am aplicat soluţii de polivinilpirolidonă în etanol sau izopropanol, pentru izolarea unor produşi (Mecopar, Complex B, Lanatozid C, Viplex, Polivitamine, PAS etc.).

Dacă substanţele active permit, se pot folosi, în acelaşi scop, soluţii apoase de polietilenglicoli 4 000 şi 6 000 sau luviskol V A 64. Acesta din urmă prezintă avantaje faţă de polivinilpirolidonă şi polietilenglicoli, prin aceea că necesită cantităţi mult mai mici, pentru izolare ; pe de altă parte, măreşte mai mult rezistenţa nucleelor, fără să afecteze semnificativ durata dezagregării. Luviskolul a fost experimentat la izolarea nucleelor de PAS şi Fertonin, cu rezultate concludente.

Toţi aceşti adjuvanţi, fiind hidrosolubili, elimină riscurile unei dezagregări necorespunzătoare pentru drajeurile gastrosolubile. Această proprietate ne-a permis să obţinem filme hidrosolubile, care înlocuiesc filmul cu acetoftalat de celuloză, nehidrosolubil, experimentat anterior în acest scop.

Substanţele lipofile, datorită proprietăţii lor hidrofobe, se comprimă mai greu. În acest caz are loc o dezagregare întîrziată a comprimatelor. Folosirea de umectanţi de tipul esterilor sulfurici ai alcoolilor graşi superiori sub formă de săruri de sodiu, înlătură, uneori, aceste inconveniente, datorită faptului că fiind hidrosolubile reduc tensiunea superficială a apei ; prin aceasta, suprafaţa de contact dintre apă şi comprimat

crește, pătrunderea apei în interiorul comprimatului este înlesnită și — ca atare — dezagregarea se îmbunătățește. Ținînd seama de aceste considerente, am experimentat laurilsulfatul de sodiu la cîteva produse conținînd substanțe puternic hidrofobe : acid p-(di-N-propil-sulfanil)-benzoic (Benemid), iodocloroxichinoleină (Vioform), acid N-(3-amino-2,4,6-triod-benzoil)-N-fenil-β-aminopropionic (Osbil) și triacetiloleandomicină (T.A.O.).

Rezultatele experimentărilor au arătat că laurilsulfatul de sodiu utilizat la prepararea comprimatelor conținînd substanțe hidrofobe, care deseori prezintă și o greutate volumetrică mică, reduce simțitor volumul acestora și înlesnește dezagregarea comprimatelor.

În concluzie, adjuvanții studiați au dat rezultate pozitive în tehnologia comprimării și drajefierii, reprezentînd preocupările noastre pentru introducerea unor tehnici noi și lărgirea gamei de substanțe ajutătoare. Ținînd seama de rezultatele experimentale obținute, avem asigurate premisele pentru trecerea la o treaptă superioară și anume, experimentarea și introducerea lor la scară industrială. Concomitent, ne-am propus să continuăm studiile noastre, la fază de laborator, pentru extinderea și generalizarea comprimării directe și experimentarea altor adjuvanți care atrag atenția : copolimeri de anhidridă maleică și stiren și siliconii, care oferă un domeniu multiplu de cercetare în tehnologia comprimării și drajefierii. Pe de altă parte, fiind deficitari în ceea ce privește gama coloranților folosiți în industria farmaceutică, ne preocupă găsirea unor noi coloranți sintetici și naturali (carotenoizi, clorofilă etc.).

O altă formă galenică importantă în ceea ce privește administrarea medicamentelor se adresează hipodermoterapiei. Ca atare, ne-am îndreptat atenția și activitatea noastră de cercetare și în domeniul soluțiilor și suspensiilor injectabile.

Administrarea parenterală ridică probleme complexe și — în special — la condiționarea lor trebuie să se țină seama de toți factorii care pot aduce prejudicii acțiunii terapeutice sau stabilității componentelor active.

De aceea, alegerea mediului de solubilizare sau suspendare, cît și a substanțelor ajutătoare pretinde un discernămînt deosebit și o exigență sporită.

Cercetările noastre au avut drept scop obiective din practica terapeutică, în strînsă legătură cu toxicitatea și toleranța produselor parenterale. De aceea, studiile noastre au urmărit — în primul rînd — îmbunătățirea calitativă a soluțiilor injectabile uleioase și a suspensiilor apoase. În prima categorie, inconvenientele provin din cauza prezenței, în unele formule, a unor cantități variabile, ajungînd pînă la 50% de alcool benzilic folosit drept solubilizant și stabilizant. Ca urmare, ne-am propus să-l înlocuim cu alții, mai puțin toxici, care să confere produselor aceeași acțiune și stabilitate.

Cercetările noastre s-au îndreptat spre esterii unor monoalcooli, întrucît avem deja rezultatele studiului efectuat de regretatul Ion Polovrăgeanu.

În acest sens, am experimentat benzoații de etil și benzil ca înlocuitori ai alcoolului benzilic, dovedindu-se tot atît de buni solubilizanți, în plus cu o toleranță și toxicitate cu mult mai favorabile.

De exemplu, pentru solubilizarea acetatului de dezoxicorticosteron, am fost obligați să folosim o cantitate dublă de benzoat de etil față de alcool benzilic și totuși toleranța și toxicitatea au fost semnificativ mai favorabile. Un alt inconvenient al soluțiilor injectabile uleioase îl constituie prezența în formule a uleiului de floarea soarelui neutralizat, folosit curent în țara noastră și oficializat în farmacopee. Cercetările întreprinse pentru purificarea prin decerare a acestuia nu au dat rezultatele scontate, iar comparativ cu alte uleiuri vegetale folosite în alte țări (ulei de măsline, de arahide, de sesam etc.), nu au fost sesizate diferențe semnificative în ceea ce privește toleranța. Ca urmare, ne-am propus să studiem prezentarea unor produse, în special cele conținînd hormoni, sub formă de suspensii apoase. Prin aceasta, se poate evita folosirea uleiurilor și a solubilizanților organici. Acest obiectiv deosebit de dificil și pretențios necesită condiții speciale : o anumită formă și mărime a cristalelor substanțelor active, un sistem de dispersie potrivit, stabilitatea suspensiei și resorbție optimă. Se recomandă, în general, forma cristalină aciculară și mărimea cristalelor între 10 și 50 μ. Prin diferite procedee am reușit să aducem unele substanțe din clasa amintită la condițiile dorite. Am experimentat, cu rezultate favorabile, recristalizări din solvenți organici la acetat de cortizon, 4-clortestosteron (Steranabol), acetat de hidrocortizon și metilandrostendiol (Madiol). Desigur, trebuie ținut seama și de aspectele economice. Din aceste punct de vedere, acetatul de hidrocortizon și metil-androstendiolul, necesitînd volum mai mare de solvenți, la faza de solubilizare și diluanți, la faza de recristalizare, au fost recondiționate prin procedee fizico-mecanice (mojarare la agat sau porțelan și sortarea cristalelor obținute, prin sitare).

Rezultatele favorabile obținute în ceea ce privește forma și mărimea cristalelor ne-au îndreptățit să trecem la găsirea unor sisteme potrivite de dispersie. În acest sens, am studiat — comparativ — două dintre sistemele — de altfel cunoscute — : tiloză

asociată cu Tween 80 şi carboximetilceluloză sodică, cu grad mic de polemizare, cu polivinilpirolidon. Pentru a obţine date obiective, am comparat aceiaşi parametri : stabilitatea suspensiei şi coeficientul de floconare. În acest scop, cantităţilor echivalente de substanţe active cu aceleaşi caracteristici fizico-chimice, în suspensie, li s-au determinat : înălţimea de sedimentare, raportată la un timp dat, şi măsurarea timpului de revenire, prin agitare, la forma iniţială de suspensie omogenă. În prezent studiem gradul de floconare pe un dispozitiv construit în institutul nostru.

Parametrii studiaţi au dovedit că sistemul de dispersie, format din carboximetilceluloză sodică şi polivinilpirolidon, este superior celuilalt sistem, oferind o înălţime mai mare a insolubilului faţă de înălţimea totală şi o revenire, într-un timp sensibil mai scurt, la forma omogenă, iniţială. Pe de altă parte, nu spumifică abundent la agitare prelungită. Desigur, rămîne de studiat, în continuare, resorbţia în ţesuturile animale, care este dependentă de toleranţa locală, instalarea şi durata activităţii specifice şi examenul histopatologic.

Din punctul de vedere al formei de prezentare, ţinînd seama că hormonoterapia constituie un tratament prelungit, de întreţinere, fiola farmaceutică — unidoză — nu satisface, din punct de vedere economic şi practic, exigenţele actuale. Ca atare, ne-a preocupat şi prezentarea unor astfel de medicamente în flacoane multidoze. Aceasta a necesitat studii privind rezistenţa chimică a dopului sau a plăcii de cauciuc şi a sticlei recipientului, studii care ne vor permite să realizăm, într-un viitor apropiat, această nouă formă de prezentare. Concomitent cu preocupările noastre amintite şi finalizate la fază de laborator, ne-a preocupat lărgirea gamei de solubilizanţi anhidrii ai unor substanţe active sensibile la umiditate. Dintre aceştia am studiat glicerinformalul pentru solubilizarea ş stabilizarea hidrocortizonului hemisuccinat şi polietilenglicolii cu grad mic de polimerizare (200—400) pentru condiţionarea produsului Tio-Tepa.

În concluzie, şi pentru condiţionarea medicamentelor destinate hipodermoterapiei am ales calea etapelor în trepte evolutive, pentru a permite industriei noastre cu acest profil să ţină pasul cercetării ştiinţifice. Problemele majore ale medicamentelor injectabile sînt însă legate şi de alţi factori : calitatea fiolelor farmaceutice şi procesul mecanizat şi automatizat pe toate fazele tehnologice. Prezenţa impurităţilor mecanice, controlul lor obiectiv, este o preocupare generală, care nu a fost soluţionată definitiv nici în alte ţări. În special, fazele de spălare şi uscare a fiolelor, filtrarea soluţiilor, umplerea şi închiderea fiolelor sînt punctele sensibile ale procesului de înfiolare. Ele pretind utilaje perfecţionate şi cu circuit închis, izolat de mediul înconjurător. Asigurarea sterilităţii şi a pirogenităţii produselor injectabile este dependentă de crearea unor condiţii materiale adecvate.

Şi celorlalte forme galenice de mare circulaţie (unguente, supozitoare, ovule) le-am acordat o parte importantă din timpul nostru de cercetare, în sensul găsirii unor baze moderne, care să înlocuiască pe cele clasice, urmărind — prin aceasta — asigurarea stabilităţii şi resorbţiei optime. În prezent, studiem noi baze pentru unguente hidrofile, folosind alcooli graşi superiori şi asocieri de polietilenglicoli cu diferite grade de polimerizare.

De asemenea, experimentăm, pentru masele de supozitoare, comparativ cu untul de cacao, amestecuri de esteri ai acidului ftalic cu diverşi alcooli graşi superiori şi substanţe emulsionante (cunoscuţi sub denumirea de Lasupol) şi amestecuri de trigliceride cu mono- şi digliceride ale acizilor graşi naturali saturaţi, cu catena C_{12}-C_{18} (cunoscuţi sub denumirea de Witepsol). Parametrii urmăriţi sînt următorii : temperatura şi timpul de topire, temperatura de solidificare, omogenitatea masei, rezistenţa la temperatura normală şi stabilitatea în timp.

Pentru urmărirea acestor factori, în institutul nostru s-au confecţionat utilajele necesare : aparat pentru omogenizarea masei şi turnarea supozitoarelor în flux continuu şi aparat pentru testarea fizico-mecanică a supozitoarelor.

Pe de altă parte, am studiat baze noi pentru ovule, ţinînd în special seama că masa gelatinoasă prezintă inconvenientul cedării în timp a apei, care aduce modificări ale greutăţii medii şi ale capacităţii de dizolvare. Desigur, aceste inconveniente sînt legate şi de un ambalaj necorespunzător. Ca atare, am urmărit să găsim o formă mai potrivită de administrare. În acest sens, ne-am orientat către geluri, care cîştigă terenul clinic de pretutindeni şi reprezintă o nouă formă galenică în arsenalul terapeutic. Am ales un gel de tip hidrosolubil, conţinînd alginat de sodiu, care fiind o macromoleculă, inert din punct de vedere chimic şi solubil în apă, îi conferă o bună stabilitate, în asociere cu o serie de conservanţi. Această nouă masă a fost experimentată pentru un produs conţinînd 5,7-diclor-8-oxihinaldină (Saprosan), care, experimentat clinic, s-a dovedit a fi neiritant şi eficace în tricomonaze. În viitor, ne preocupă folosirea polietilenglicolilor cu grad mare de polimerizare.

O altă problemă apreciată de noi ca fiind importantă o constituie studiul stabilităţii unor vitamine liposolubile, dintre care vitamina A ne-a preocupat în mod special

şi rămîne încă în atenţia cercetătorilor de pretutindeni. Studiile noastre au urmărit următoarele obiective : stabilirea suportului optim şi folosirea celor mai corespunzători antioxidanţi, în scopul asigurării unei stabilităţi optime a vitaminei A, în drajeuri. Pentru obţinerea unei forme uscate a Vitaminei A uleioase, am experimentat mai multe procedee, dintre care unele prezintă interes, ţinînd seama de rezultatele obţinute. Astfel, se poate folosi ca suport aerosilul sau silicagelul şi se poate izola masa obţinută cu amestec de alcooli graşi superiori sau ceruri. Pe de altă parte, se poate aplica şi un alt procedeu, prin „coacervarea" unei emulsii de tip ulei/apă, cînd se obţine o pulbere uscată şi stabilă de vitamină A. În locul „coacervării" în solvent organic, se poate folosi atomizarea, procedeu mai economic şi industrializabil. În legătură cu sistemul antioxidant, se constată o oarecare superioritate a asocierilor de butilhidroxianisol şi butilhidroxitoluen, faţă de celelalte sisteme antioxidante clasice. Cele două procedee amintite au fost aplicate la produsele Viplex, Polivitamine şi Vitamina A drajeuri cu rezultate pozitive în ceea ce priveşte stabilitatea în timp a Vitaminei A. În tehnologia acestor produse, s-a aplicat comprimarea directă şi izolarea nucleelor cu polivinilpirolidonă.

În concluzie, acestea au fost preocupările noastre pentru fundamentarea problemelor generale. Experienţa cîştigată şi rezultatele obţinute ne-au dat posibilitatea să rezolvăm problemele speciale, specifice, urmărind modernizarea tehnologiilor şi prezentarea unor noi forme galenice.

Astfel, am abordat, în primul rînd, categoria medicamentelor cu efect retard, dintre care cităm : Benzatinpenicilina (Moldamin), ACTH, Trinitrin comprimat, Fobenal comprimate, streptomicină etc., fiecare dintre aceste produse avînd particularităţile specifice. La Benzatinpenicilină, am stabilit sinteza produsului din care să rezulte o anumită formă şi mărime de cristale, care — în final — lecitinizate, să ofere la adăugarea solventului o suspensie omogenă şi stabilă, cu o toleranţă locală asemănătoare produsului de import „Extencilin Specia". Procedeul are aspecte originale şi a fost brevetat. La celelalte produse, s-au aplicat tehnologii adecvate, fie urmărind formarea extemporanee a unui insolubil retardant (aplicat la ACTH), fie folosind cedarea în trepte a principiilor active (Trinitrină şi Fobenal). Ca substanţe retardante am folosit monostearat de glicerină, ceruri şi acetoftalat de celuloză. Preocupările noastre de a obţine, prin sinteză, un derivat de streptomicină cu efect întîrziat nu au dus la rezultatele aşteptate, controlul biologic neconfirmînd un efect retardant semnificativ al fitatului de streptomicină sintetizat de noi.

Printre alte forme noi de prezentare, merită să scoatem în evidenţă un produs de tip Combizim, cu dublu rol terapeutic, un nucleu enteric conţinînd tripsină, lipază şi amilază şi un înveliş gastrosolubil, care să conţină hemicelulază, celulază, amilază şi protează. Din lipsa unei maşini de comprimat cu dublă compresie (tip „Drycota"), am stabilit un procedeu în care peste nucleul enteric izolat cu acetoftalat de celuloză, se aduc ceilalţi fermenţi pancreatici, prin drajefiere clasică.

Ţinînd seama de necesităţile terenului clinic în ceea ce priveşte terapia infantilă, am socotit utilă preocuparea în sensul lărgirii sortimentului unor astfel de medicamente. Ca atare, în ultima perioadă am stabilit procedee de condiţionare pentru următoarele produse : Sulfizoxazol suspensie peroral ; Tetraciclină — complex fosforic sub formă de pulbere suspendabilă „ex tempore" pentru administrarea orală —: polivitamine în şocolată, care să înlocuiască actualul produs Cavit 9 ; palmitat de cloramfenicol, suspensie orală ; Anafilin (Synopen), supozitoare : Pheniramin (Avilete), comprimate ; supozitoare cu amidopirină şi acid feniletilbarbituric şi vitaminele A şi D_3 hidrosolubile, sub forme buvabile şi injectabile.

În general, pentru suspensiile apoase s-a aplicat o tehnologie în care s-au folosit produşi macromoleculari (carboxi-metilceluloză sodică cu grad înalt de polimerizare), tensioactivi, de tip polioxietilensorbitan monooleat, conservanţi şi corective de gust.

Pentru pulberile suspendabile, am folosit gume naturale, asociind antibioticul (tetraciclină complex fosforic) cu vitaminele complexului B, conservanţi şi corective de gust.

La vitaminele A şi D_3 s-a folosit, pentru solubilizare în apă, un sistem hidroalcoolic-glicerinat, tensioactiv de tipul Tween-urilor, conservant şi corective de gust pentru formele buvabile. Este interesant de reţinut că la formele injectabile, care folosesc alcool izoamilic în locul etanolului s-a obţinut o toleranţă locală semnificativ mai favorabilă.

În general, toate aceste produse reprezintă forme noi de condiţionare, atît ca prezentare şi mod de lucru, cît şi din punctul de vedere al adjuvanţilor utilizaţi.

Intrucît institutul nostru este departamental, o mare parte din activitate este axată pe două mari obiective : asimilări de produse noi şi îmbunătăţiri şi modernizări ale proceselor tehnologice din fabricaţia curentă.

Folosind experienţa studiilor efectuate la problemele generale, am stabilit metode de condiţionare pentru cca. 80 de produse, multe din ele fiind avizate pentru fabricaţie. Dintre acestea, cităm : dimetilguanilguanidină (Glucofage), comprimate ; Clordiazepoxid (Librium), drajeuri gastrosolubile ; Ciclofosfamidă (Endoxan), injectabilă ; Mucopolizaharid (de tip Ateroid), drajeuri enterosolubile ; Dietilpropion (Tenuat), comprimate gastrosolubile ; Nitrofurantoină, comprimate enterosolubile, 3 variante de unguente antipruriginoase ; Metronidazol (Flagyl), comprimate locale şi comprimate orale filmate gastrosolubile ; Tetraciclină pentru uz otic ; Bronhodilatin (Aludrin), soluţie pentru aerosoli ; Hemisuccinat de hidrocortizon injectabil ; Heparină lipocaică, comprimate sublinguale ; Pantotenat de streptomicină injectabil ; Solvocilin (Reverin) injectabil i.v. şi i.m. ; Hidroxocibalamină, fiole ; Prenilamin (Segontin), drajeuri gastrosolubile şi supozitoare ; Lanatozid C, soluţie injectabilă, drajeuri şi soluţie buvabilă ; produs tip „Uromiro", soluţii injectabile (3 concentraţii) ; Reptilază, fiole ; Tio-Tepa, fiole etc.

Pe de altă parte, contribuţia noastră la îmbunătăţirea şi modernizarea proceselor tehnologice din fabricaţia curentă a condus la remedierea deficienţelor constatate la cca. 25 de produse, dintre care cităm : romtiazin, romergan, sedalgin, A.L.U., noradrenalină, Iodopac S., antadol, xilină cu adrenalină — fiole, septazol — picături, clordelazin — drajeuri, colefilin şi perifen — comprimate etc.

Un loc important în activitatea noastră ştiinţifică l-am acordat şi sectorului zooveterinar, pentru realizarea unor noi sortimente de medicamente şi biostimulatorilor.

În toată această activitate, legată de probleme generale şi specifice, o atenţie deosebită am acordat-o studiului stabilităţii prin „îmbătrînire artificială" la formele condiţionate şi la unele substanţe active. În acest scop, s-au creat condiţii neprielnice artificiale (temperatură, umiditate, lumină naturală şi prin radiaţii, ultrasunete etc.), în vederea studiului comparativ faţă de conservarea în condiţii normale. Datele obţinute ne-au ajutat să stabilim condiţii optime de conservare şi indicaţii de ambalare ; de asemenea, să putem stabili termene de valabilitate la unele produse.

În concluzie, cercetările noastre s-au axat pe realităţi, economicitate, promptitudine şi discernămînt în alegerea căilor de rezolvare a problemelor, în concordanţă cu nivelul actual al industriei noastre de medicamente, cu necesităţile terenului clinic.

Prin aceasta, alăturăm contribuţia noastră efortului comun al celor ce sînt răspunzători de soarta medicamentului din ţara noastră, care pretinde exigenţă în ceea ce priveşte calitatea, strîns legată de o pregătire şi o etică profesională la nivelul omului nou, socialist.

Articol intrat în redacţie la 4.IV.1966.

Indicele de clasificare : 615—012

FARMACIA
vol. XIV, nr. 8, anul 1966

Noi difenilsulfonuretani cu eventuală activitate citostatică (V). Derivaţi ai unor alcooli alchilici

AL. MAVRODIN, D. OŢELEANU, AURORA MORAIT, ELENA LEHENE, IOANA ŞARAMET

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie organică, Facultatea de farmacie, Bucureşti

În cercetările întreprinse în cadrul Laboratorului de chimie organică privind sinteza unor noi substanţe din clasa difenilsulfonuretanilor, am putut constata o acţiune antimitotică a unor produşi, evidenţiată în lucrările publicate anterior (1, 2).

De altfel literatura de specialitate citează o serie de lucrări privind substanţele antitumorale din clasa uretanilor care prezintă o acţiune de frînare asupra dezvoltării tumorilor (3—8).

H. Oettel şi G. Wilhelm (9) au arătat, în ultimii ani, că o serie de produşi din clasa uretanilor prezintă o vastă activitate antitumorală.

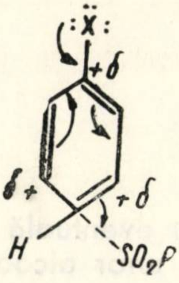
La aceleaşi concluzii a ajuns şi Th. F. Nogrady (10), pe baza încercărilor experimentale cu substanţe din clasa alchiluretanilor. El a arătat că acestea sînt active la şobolani tumorizaţi cu sarcom Walker.

În continuare, pe baza afirmaţiilor din literatură că efectul substanţelor cancerigene ca şi citostatice este provocat, în principal, de capacitatea acestora de a produce forme cu reacţie intracelulară (prin mezomerie, tautomerie sau formare de ioni sau radicali), respectiv compoziţia chimică a moleculei de bază are importanţă mai redusă decît prezenţa anumitor grupări funcţionale şi poziţia acestora pe molecula de bază, am căutat să asociem pe nucleul difenilsulfonuretanic anumite grupări de elemente, cu scopul de a studia în ce măsură acestea conduc la o potenţare sau diminuare a proprietăţilor antitumorale.

Totodată, prin aceasta, am urmărit precizarea corelaţiei între structură şi activitatea mitodepresivă.

Introducerea unui atom de halogen pe nucleul aromatic în poziţia para are drept consecinţă deplasarea electronilor π ai nucleului aromatic cu localizarea unei perechi la un atom de carbon ; prin aceasta, sextetul aromatic este desfiinţat, iar cei patru electroni rămaşi se repartizează între cinci atomi de carbon, formînd un cation hexadienic. Dacă la aceasta se adaugă concurenţa pe care o exercită asupra acestor electroni gruparea electronegativă—SO_2—, se constată

o dispută între aceste două funcţii electronegative pentru electronii π, ai nucleului aromatic. Prin aceasta se produce o extindere a sarcinii nu numai în interiorul nucleului benzenic, dar şi cu participarea substituentului — halogen — ai cărui electroni neparticipanţi trebuie să se deplaseze spre atomul de carbon vecin care poartă o sarcină pozitivă parţială :



Căutînd să variem natura substituentului X, reprezentat prin Cl (în lucrările anterioare) cu Br, element mai puţin electronegativ, am urmărit în ce măsură proprietăţile citostatice ale acestor compuşi sînt modificate.

În literatura de specialitate (11) sînt citate lucrări în care se substituie Cl cu Br în unele săruri de sulfoniu, acestea manifestînd o acţiune citostatică.

De asemenea Benn şi colab. (12), în lucrări recente, arată că uretanii substituiţi cu brom par a poseda o reactivitate mărită.

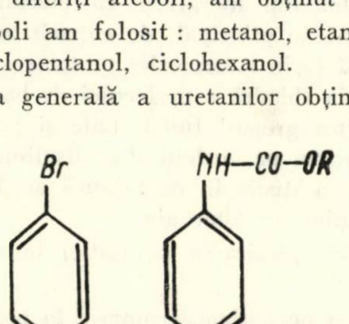
În consecinţă, în lucrarea de faţă am urmărit, pe de o parte, menţinerea nucleului de bază difenilsulfonuretanic, care, în experimentări, a dovedit o acţiune citostatică, precum şi substituirea Cl din poziţia para cu Br.

La aceasta ne-a condus şi ipoteza teoretică că electronegativitatea bromului fiind mai mică decît a clorului ar putea infuenţa asupra ionului de carboniu ce s-ar forma eventual în organism.

În sintetizarea compuşilor care fac obiectul acestei lucrări, am pornit de la hidrazida acidului difenilsulfonil-p-brom-p'-carboxilic, care a fost transformată în azida corespunzătoare. Aceasta a fost apoi supusă degradării Curtius şi, lucrînd în soluţie cu diferiţi alcooli, am obţinut uretanii respectivi, compuşi cristalizaţi.

Ca alcooli am folosit : metanol, etanol, n-propanol, secbutanol, izopentanol, n-octanol, ciclopentanol, ciclohexanol.

Formula generală a uretanilor obţinuţi este :



R { $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-n-C_3H_7$, $-$sec. $-C_4H_9$, $-$izo $-C_5H_{11}$, $-n-C_8H_{17}$, $-$ciclo $-C_5H_9$, $-$ciclo $-C_6H_{11}$

Asupra acestor compuşi s-au executat diferite determinări necesare pentru verificarea constituţiei, precum şi dozările cantitative de azot (metoda semimicro).

Astfel, analiza spectrală în I.R. [1] a contribuit la confirmarea structurii acestor compuşi. Spectrele obţinute ne-au arătat prezenţa diferitelor grupări din molecula compuşilor, după cum urmează în exemplul de mai jos, celelalte spectre fiind asemănătoare (fig. 1).

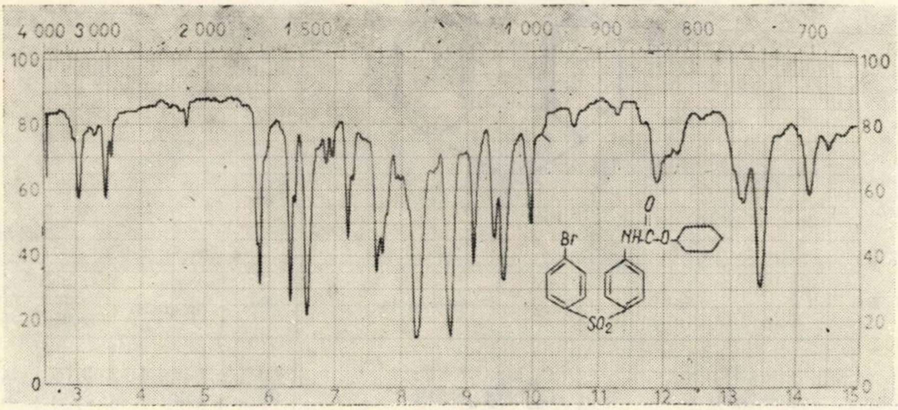


Fig. 1

Caracterul aromatic este pus în evidenţă prin bandele de absorbţie datorite vibraţiilor de valenţă ale grupărilor >C=C< din ciclul benzenic din domeniul 1 500—1 600 cm^{-1}, cît şi prin bandele de absorbţie din domeniul 3 030 cm^{-1} (puţin intens), datorite vibraţiilor de valenţă ale grupărilor = CH.

În domeniul 2 800—2 950 cm^{-1} sînt prezente bandele de absorbţie datorite vibraţiilor de valenţă ale grupărilor —CH_2—.

Vibraţiile de valenţă ale grupării >SO_2 apar sub forma a două bande de absorbţie, una în domeniul 1 140—1 160 cm^{-1} şi cealaltă în domeniul 1 300—1 350 cm^{-1}.

În domeniul 1 200 cm^{-1} se observă bandele de absorbţie datorite vibraţiilor de valenţă ale grupării —COOR.

Se mai observă bandele de absorbţie datorite vibraţiilor de valenţă ale grupărilor >C=O (din catena amidică) în domeniul 1 720 cm^{-1}, cît şi bandele de absorbţie datorite grupărilor >NH (din catena amidică) în domeniul 3 300 cm^{-1}.

Vibraţiile de deformare în afara planului ale legăturilor —CH pentru parasubstituţie apar sub forma unei bande de absorbţie în domeniul 810—840 cm^{-1}.

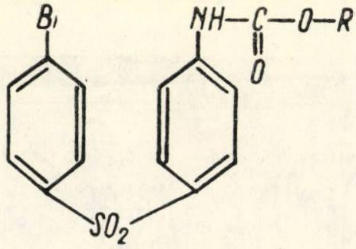
Actualmente se cercetează acţiunea mitodepresivă pe celula vegetală în diviziune, precum şi determinări farmacologice privind acţiunea citostatică a compuşilor mai sus citaţi.

Avînd în vedere cercetările întreprinse de R. Vieillefosse şi colab. (13) privind acţiunea anestezică a unor uretani ciclanici într-o lucrare viitoare vom urmări şi determinarea acestei activităţi a produşilor sintetizaţi de noi.

---

[1] Determinările în I.R. au fost efectuate cu un spectrofotometru infracord Perkin-Elmer pentru infraroşu de către dr. M. Sterescu de la I.C.C.F., Bucureşti (M.I.C.) căruia îi aducem viile noastre mulţumiri.

Menţionăm că produşii similari care în poziţia para au clor în loc de brom au prezentat o activitate citostatică marcată, în cancerul experimental.



Tabelul I

Nr.	R	Formula brută	Rd.	P.T. (în grade)	N%	
					Calculat	Găsit
XVI	$-CH_3$	$C_{14}H_{12}O_4NSBr$	80%	123–4	3,78	3,90
XVII	$-C_2H_5$	$C_{15}H_{14}O_4NSBr$	96%	152–3	3,65	3,79
XVIII	$-n-C_3H_7$	$C_{16}H_{16}O_4NSBr$	70%	182	3,51	3,68
XIX	$-sec.-C_4H_9$	$C_{17}H_{18}O_4NSBr$	54%	115	3,39	3,50
XX	$-iso.-C_5H_{11}$	$C_{18}H_{20}O_4NSBr$	71%	152	3,28	3,45
XXI	$-n-C_8H_{17}$	$C_{21}H_{26}O_4NSBr$	76%	163–4	2,99	3,19
XXII	$-ciclo-C_5H_9$	$C_{18}H_{18}O_4NSBr$	50%	198–9	3,30	3,22
XXIII	$-ciclo-C_6H_{11}$	$C_{19}H_{20}O_4NSBr$	50%	202	3,19	3,40

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Hidrazida acidului difenilsulfon-4-brom-4'-carboxilic ca şi azida corespunzătoare au fost obţinute în condiţii analoge hidrazidei şi azidei în care halogenul este clor. Metoda a fost descrisă amănunţit în lucrări anterioare (1).

(XVI) *N- [4- (4'-bromfenil-sulfonil)-fenil] -O-metil-uretan*

Se solvă la cald 0,50 g azidă a acidului difenil-sulfonil-4-brom-4'-carboxilic în 20 ml metanol. Se încălzeşte timp de 15 minute la reflux, apoi se filtrează fierbinte şi se lasă la rece la cristalizat.

S-au obţinut 0,40 g substanţă. Rd.=80%, P.t.=123—124° (metanol). Solubil în eter etilic, benzen, cloroform ; insolubil în apă, etanol.

$C_{14}H_{12}O_4NSBr$	N% calculat :	3,78
greutatea moleculară=370,15	N% găsit :	3,90

Uretanii următori au fost sintetizaţi urmînd aceeaşi metodă.

(XVII) *N- [4- (4'-bromfenil-sulfonil)-fenil] -O-etil-uretan*

Se obţine cu Rd.=96% P.t.=152-3° (etanol diluat).

Solubil în eter etilic, acetonă, dioxan, insolubil în ligroină, benzen.

$C_{15}H_{14}O_4NSBr$	N% calculat :	3,65
greutatea moleculară = 383,9	N% găsit :	3,79

(XVIII) *N- [4-(4'-bromfenil-sulfonil)-fenil] -O-n-propil-uretan*

Se obţine cu Rd.=70% P.t.=182° (acid acetic+apă).

Solubil în acetonă, dioxan ; insolubil în apă, etanol, ligroină.

$C_{16}H_{16}O_4NSBr$	N% calculat :	3,51
greutate moleculară=398,2	N% găsit :	3,68

(XIX) *N- [4-(4'-bromfenil-sulfonil)-fenil]-O-sec.-butil-uretan*

Obţinut cu Rd. = 54% P.t. = 115° (etanol).

Solubil în acetonă, eter etilic, cloroform, insolubil în etanol, benzen, acid acetic.

$C_{17}H_{18}O_4NSBr$	N% calculat :	3,39
greutatea moleculară=412,2	N% găsit :	3,50

(XX) *N- [4-(4'-bromfenil-sulfonil)-fenil]-O-izoamil-uretan*

Se obţine cu Rd.=71% P.t.=152° (etanol).

Solubil în cloroform, acetonă, insolubil în eter de petrol, ligroină.

$C_{18}H_{20}O_4NSBr$	N% calculat :	3,28
greutate moleculă=426,2	N% găsit :	3,45

(XXI) *N- [4-(4'-bromfenil-sulfonil)-fenil]-O-n-octil-uretan*

Compusul a fost obţinut cu Rd.=76% P.T.=163—4° (etanol).

Solubil în acetonă, dioxan, cloroform şi insolubil în alcool, benzen.

$C_{21}HH_{26}O_4NSBr$	N% calculat :	2,99
greutate moleculară=467,9	N% găsit :	3,19

(XXII) *N- [4-(4'-bromfenil-sulfonil)-fenil]-O-ciclopentil-uretan*

Se obţine cu Rd.=50% P.t.=198—199° (acid acetic + apă).

Solubil în acetonă, eter etilic, dioxan, insolubil în entanol, benzen.

$C_{18}H_{18}O_4NSBr$	N% calculat :	3,30
greutate moleculară=424,2	N% găsit :	3,22

(XXIII) *N- [4-(4'-bromfenil-sulfonil)-fenil]-O-ciclohexil-uretan*

Obţinut cu Rd.=50% P.t.=202° (acid acetic + apă).

Solubil în acetonă, dioxan şi insolubil în etanol, eter etilic, benzen.

$C_{19}H_{20}O_4NSBr$	N% calculat :	3,19
greutate moleculară=438,2	N% găsit :	3,40

CONCLUZII

În continuarea cercetărilor întreprinse de noi în clasa difenilsulfon-uretanilor, cu eventuală acţiune citostatică, am sintetizat 8 noi compuşi (XVI—XXII), necitaţi în literatura de specialitate.

Pentru sinteza lor s-a pornit de la hidrazida acidului difenilsulfonil-p-brom-p'-carboxilic, care a fost transformată în azida corespunzătoare. Aceasta a fost supusă unei degradări Curtius în mediu de diferiţi alcooli alchilici aleşi de noi scopului urmărit.

S-au făcut diferite determinări asupra compuşilor obţinuţi, precum şi analiza spectrală în infraroşu.

Produşii obţinuţi se experimentează privind activitatea lor citostatică pe celula vegetală şi animală.

BIBLIOGRAFIE

1. ZOTTA V., OŢELEANU D., MORAIT AURORA, CHIRIŢĂ C., CHILIBON ELENA, MAVRODIN AL. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, nr. 2, p. 93.
2. MAVRODIN AL. şi colab. — *Pharmazie*, 1964, nr. 7, p. 448.
3. EULER H. — *Arch. Kemi*, 1959, vol. 16.
4. ROGERS S. — *J. exp. Med.*, 1957, vol. 105, p. 279.
5. BOYLAND E. — *Brit. med. J.*, 1958, vol. 14, p. 153.
6. SKIPPER E. H., CHAPMAN B. J., BELL M. — *Cancer Res.*, 1951, nr. 11, p. 109.
7. DEYSSON G., TRUHAUT R. — *C.R. Acad. Sci.*, 1957, vol. 224, p. 2 189—2 191.
8. BERGEL F., WADE R. — *J. Chem. Soc. (Lond.)*, 1959, p. 941.
9. OETTEL H., WILHELM G. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1957, vol. 82, nr. 6/9, p. 1 461; *Chem. Zbl.*, 1960, vol. 22, p. 7 195.
10. NOGRADY TH. F. — *J. Org. Chem.*, 1961, vol. 26, p. 4 177.
11. LÜTTRINGHAUS A., MACHATZE H. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1963, nr. 5, p. 366.
12. BENN M. H., CREIGHTON A. M., OWEN L. N., WHITE G. R. — *J. Chem. Soc. (Lond.)*, 1961, p. 2 365.
13. VIELLEFOSSE R., VAYSON H. P. DE PRADENNE, COSTEROUSSE G. F. — *Ann. pharm. franç.*, 1958, vol. XVI, p. 408.

Articol intrat în redacţie la 23.III. 1966.

Indicele de clasificare : 615.771.7—092.259

FARMACIA
vol. XIV, nr. 8, anul 1966

Supozitoare cu calmopirină*

V. CIOCĂNELEA, I. BAN, GH. SUCIU, L. MUNTEANU, LAURENŢIA PASTOR, LETIŢIA MARCU

Lucrare efectuată la Catedra de farmacie galenică, I.M.F., Cluj

Acidul acetilsalicilic şi sărurile sale reprezintă medicamente cu foarte mari utilizări în terapeutica umană, inclusiv cea infantilă. Formele de administrare a acestor produşi însumează comprimate, suspensii şi soluţii medicamentoase, iar mai recent şi supozitoare.

Comprimatele de aspirină sau cele în care aspirina este asociată cu alţi principii activi nu se pot administra, conform dispoziţiilor în vigoare (1), copiilor între 0 şi 5 ani decît în stare pulverizată ; suspensiile cu acid acetilsalicilic, soluţiile medicamentoase în care este prezentă sarea de sodiu, de calciu, a aspirinei, eventual sărurile de litiu, amoniu sau magneziu se remarcă printr-o accentuată instabilitate, suferind — în scurt timp — o descompunere hidrolitică (2, 3).

Administrarea pe cale orală sub formă de comprimate şi soluţii este legată, din punct de vedere fiziologic, şi de unele inconveniente semnalate de diferiţi autori (4, 5), ca efecte iritante asupra mucoasei gastrice.

Din aceste motive, s-a căutat să se utilizeze, fie comprimate enterosolubile de aspirină (6) sau s-a recurs la calea rectală de administrare a acidului acetilsalicilic sub formă de supozitoare (7). Această ultimă formă de administrare permite, după unii autori (8), obţinerea de efecte terapeutice similare cu cele date de aspirina administrată pe cale orală.

P. Shleight (9), experimentînd calmopirina prin administrare pe cale orală, constată că se resoarbe mai rapid decît aspirina, nu produce decît o iritare neînsemnată a mucoasei gastrice şi determină o concentraţie sanguină dublă în medicament, comparativ cu aspirina. Pe lîngă avantajele semnalate mai sus, mai adăugăm cel că ionul de calciu în acest medicament ar evita tulburările osificării (10), fapt de luat în considerare în cazul terapiei infantile.

Avînd în vedere consideraţiile expuse mai sus, în lucrarea de faţă ne-am propus să condiţionăm calmopirina sub formă de supozitoare, utilizînd diferiţi excipienţi, să urmărim comportarea în timpul conservării acestor supozitoare şi

* Comunicare prezentată la a VI-a Sesiune ştiinţifică I.M.F., Cluj, în şedinţa din 3—4.XII.1965.

să obţinem unele indicaţii cu privire la viteza de resorbţie a acetilsalicilatului de calciu, comparativ cu cea a acidului acetilsalicilic din aceleaşi baze de supozitoare.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

S-a preparat iniţial acetilsalicilatul de calciu, după metoda menţionată în principiu de P. Lebeau, M. M. Janot (3), adică prin acţiunea acidului acetilsalicilic asupra carbonatului de calciu în suspensie în apă la 50°, izolare, cristalizare din alcool metilic şi uscare.

Ca baze pentru prepararea supozitoarelor, s-au utilizat următorii excipienţi :

1 unt de cacao ;
2. unt de cacao + colesterol 2% ;
3. emulgin AP ;
4. unt de cacao 75% ; emulgin AP 25% ;
5. unt de cacao 94%, stearină 3%, ceară 3% ;
6. carbowax 1 600 70% ; carbowax 6 000 30%.

Cu ajutorul excipienţilor arătaţi mai sus, s-au preparat supozitoare cu un conţinut de 0,20 g calmopirină/supozitor, în toate cazurile.

Încorporarea principiului activ s-a efectuat prin suspendare.

Metoda de preparare a supozitoarelor, la care s-au folosit excipienţii 2—6, a fost prin topire şi turnare, iar în cazul celor preparate cu unt de cacao, prin presare-malaxare.

Greutatea supozitoarelor preparate a fost, în medie, de 2,00 g.

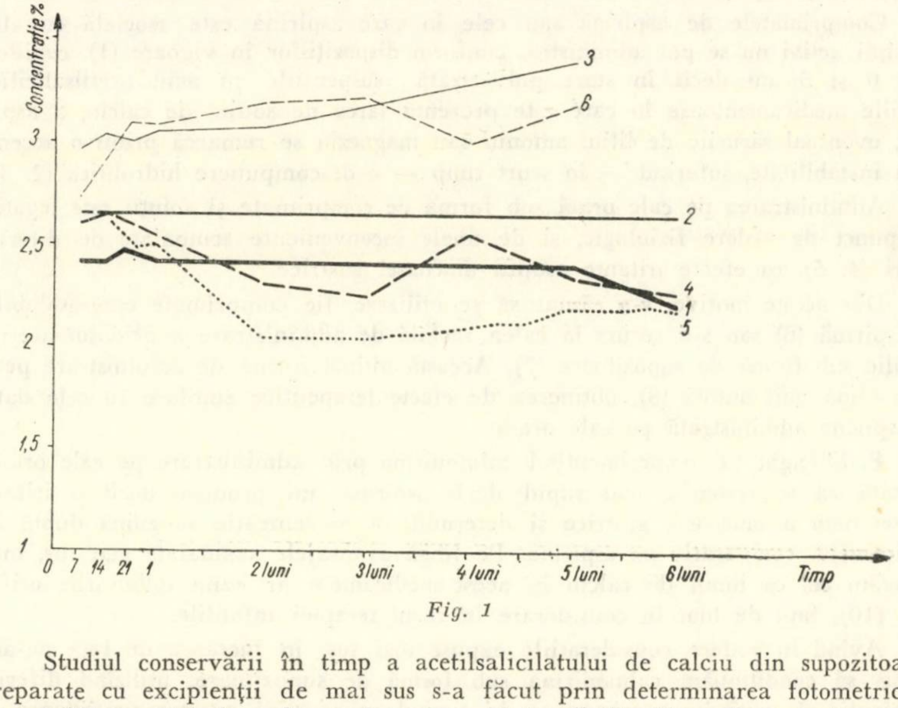


Fig. 1

Studiul conservării în timp a acetilsalicilatului de calciu din supozitoarele preparate cu excipienţii de mai sus s-a făcut prin determinarea fotometrică a intensităţii reacţiei de culoare date de acidul salicilic liber din supozitoare, cu clorura ferică (11). S-a lucrat cu un fotometru Pullfrich, filtru S_{55}, iar rezultatele s-au obţinut cu ajutorul unei curbe-etalon în prealabil stabilită.

Rezultatele sînt consemnate în tabelul I şi graficul din fig. 1.

Tabelul I

Denumirea excipientului	Acid salicilic (%)									
	După preparare	După 7 zile	După 14 zile	După 21 de zile	După 1 lună	După 2 luni	După 3 luni	După 4 luni	După 5 luni	După 6 luni
Unt de cacao	2,05	2,40	2,40	2,45	2,40	2,40	2,41	2,39	2,40	2,20
Unt de cacao Colesterol 2 %	2,05	2,62	2,65	2,65	2,65	2,65	2,65	2,65	2,65	2,65
Emulgin A.P.	2,05	2,96	3,04	3,04	3,08	3,10	3,20	3,30	3,40	3,40
Unt de caco 75 % Emulgin A.P. 25%	2,05	2,65	2,65	2,63	2,54	2,32	2,25	2,43	2,38	2,32
Unt de cacao 94 % Stearină Ceară āā 3 %	2,05	2,65	2,65	2,50	2,50	2,05	2,03	2,10	2,20	2,20
Carbowax 1 600 70 % Carbowax 6 000 30 %	2,05	2,74	3,05	3,10	3,10	3,16	3,20	3,00	3,20	3,25

Din datele tabelului și ale figurii, se poate desprinde constatarea că acetilsalicilatul de calciu se conservă bine în toate supozitoarele ; în cazul supozitoarelor preparate cu emulgin și carbovax, cantitatea de acid salicilic liber este ușor mărită față de celelalte tipuri de baze, fără să o putem considera semnificativă, pentru o alterare evidentă.

În scopul obținerii unor indicații preliminare cu privire la viteza de resorbție a calmopirinei din bazele de supozitoare utilizate, am depistat acidul salicilic în urină, după protocolul lui J. Büchi și P. Oesch (citați de 12), din supozitoare cu calmopirină, comparativ cu supozitoare cu acid acetilsalicilic, preparate cu aceleași baze. S-a înregistrat timpul la care se sesizează net, o colorație slab violetă. Pentru determinare, s-au preparat supozitoare cu un conținut de 0,50 g calmopirină și acid acetilsalicilic, care au fost apoi administrate la persoane adulte. Datele obținute sînt înscrise în tabelul II.

Tabelul II

Excipientul	Substanța	Timpul (în minute)	Substanța	Timpul (în minute)
Unt de cacao	Aspirină	45	Calmopirină	40
Unt de cacao + colesterol 2 %	Aspirină	55	Calmopirină	50
Emulgin A.P.	Aspirină	55	Calmopirină	50
Unt de cacao 75 % + emulgin 25 %	Aspirină	35	Calmopirină	35
Unt de cacao 94 % + Stearină 3 % + + ceară 3 %	Aspirină	55	Calmopirină	50
Carbowax 1 600–70 % Carbowax 6 000–30 %	Aspirină	40	Calmopirină	50

Din studiul tabelului de mai sus, se poate constata faptul că acetilsalicilatul de calciu se resoarbe în timpul cel mai scurt din baza constituită din amestecul de unt de cacao şi emulgin ; de asemenea comparativ cu aspirina, viteza de resorbţie a calmopirinei din aceleaşi baze de supozitoare în general este mai mare.

CONCLUZII

Supozitoarele cu acetilsalicilat de calciu, preparate cu excipienţii încercaţi de noi, timp de 6 luni se păstrează în bune condiţii. Amestecul de unt de cacao şi emulgin, pe lîngă o conservare bună a calmopirinei, se arată şi ca excipientul cel mai potrivit din punctul de vedere al cedării substanţei active, viteza de resorbţie a acesteia fiind cea mai mare din supozitoarele preparate cu acest amestec de excipienţi.

BIBLIOGRAFIE

1. M.S.P.S. — Direcţia generală farmaceutică — Produse farmaceutice româneşti, 1964, p. 658.
2. KALMAN K. — *Gýogyszereszet,* 1959, nr. 4, p. 143.
3. LEBEAU P., JANOT M. M. — Traité de pharmacie chimique, 1955—1956, vol. II, p. 1 058.
4. GOODMAN L. S., GILLMAN A. — Bazele farmacologice ale terapeuticii, Ed. medicală, Bucureşti, 1960, p. 255.
5. LORENZI E. — *Il Farmaco,* 1962, vol. XVII, nr. 9, p. 516.
6. BLYTHE R. H., GRASS G. M., Mc.DONNEL D. R. — *Amer. J. Pharm.,* 1959, vol. 131, p. 206.
7. CACCHILO A. F., HASSLER W. H. — *J. Amer. pharm. Ass.,* 1954, vol. 43, p. 683.
8. SAMELIUS V., ASTROM A. — *Acta pharm. toxicol.,* 1958, nr. 14, p. 240.
9. SLEIGHT P. — *Lancet,* 1960, vol. 305 (citat de 5).
10. MUTCH N. — *J. Pharmacol. exp. Ther.,* 1934, vol. 50, p. 112 (citat de 3).
11. GERVAY V. — *Magy. Gýogyszeresztud Társasag Ertestöje,* 1935, vol. 11, p. 241 (citat de 2).
12. GSTIRNER F. — Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung, Stuttgard, 1960, p. 498.

Articol intrat în redacţie la 31.III.1966.

Indicele de clasificare : 615.752.34:615.418.1

RÉSUMÉ

V. Ciocănelea, I. Ban, Gh. Suciu, L. Munteanu, Laurenţia Pastor, Letiţia Marcu — SUPPOSITOIRES À CALMOPYRINE

L'article porte sur le conditionnement sous forme de suppositoires de l'acétyl-salycilate de calcium, l'étude de sa conservation dans différents excipients, ainsi que l'étude de la vitesse de résorption.

Les essais expérimentaux démontrent que les suppositoires peuvent être conservés de manière satisfaisante pendant au moins 6 mois ; parmi les excipients employés, le mélange de beurre de cacao et d'émalgine se comporte le mieux, aussi bien sous l'aspect de la conservation, que sous celui de la libération de la substance active.

ZUSAMMENFASSUNG

V. Ciocănelea, I. Ban, Gh. Suciu, L. Munteanu, Lucreţia Pastor, Letiţia Marcu — KALMOPYRINZÄPFCHEN

Verff. befassen sich mit der Konditionierung in Zäpfchen von Calcium acetylosalicylicum, der Konservierung desselben in verschiedenen Excipientien und der Beobachtung der Resorptionsgeschwindigkeit.

Aus den durchgeführten Versuchen geht hervor, dass die Zäpfchen mindestens 6 Monate gut erhalten bleiben, Von den verwendeten Excipientien bewähren sich am besten Cacaobutter und Emulgin, sowohl hinsichtlich der Konservierung als auch der Abgabe des Wirkstoffes.

SUMMARY

V. Ciocănelea, I. Ban, Gh. Suciu, L. Munteanu, Laurenţia Pastor, Letiţia Marcu — CALMOPYRINE SUPPOSITORIES

The authors consider the conditioning of acetyl-salicylate of calcium in suppositories, the study of its conservation in various excipients and the follow up of the speed of absorbtion.

The results of the experiments already carried out, showed that suppositories are satisfactorily preserved for at least 6 months ; from the excipients employed by the authors, a mixture of cacao butter and emulgin showed the best qualities as well from the point of view of preservation as from the yielding the activ substance.

РЕЗЮМЕ

В. Чоокэнеля, И. Бан, Г. Сучу, Д. Мунтяну, Лауренция Пастор, Летиция Марку — СУППОЗИТОРИИ, СОДЕРЖАЩИЕ КАЛМОПИРИН

Авторы исследовали: возможность кондиционирования ацетилсалицилата кальция в суппозиториях, возможность его сохранения в различных эксципиентах и скорость его всасывания.

Из осуществленных наблюдений, следует, что содержащие калмопирин суппозитории сохраняются в удовлетворительных условиях в течение 6 месяцев и что из использованных эксципиентов смесь, состоящая из какаового масла и эмульгина, создает наилучшие условия как с точки зрения сохранения суппозиториев, так и с точки зрения всасывания действующего начала.

RECENZII

THERAPEUTIC AGENTS AND THE LIVER (MEDICAŢIA HEPATOTOXICĂ)

N. Mc Intyre, S. Sherlock

1 vol. 193 p., Ed. Blackwell, Oxford, 1965

Acest volum cuprinde lucrările unui simpozion referitor la medicamentele hepatotoxice, ţinut în iunie 1964 la Royal Free-Hospital din Londra.

În prima parte sînt expuse cercetările experimentale cele mai recente, *in vivo* şi *in vitro*, privitoare la hepatoxicitatea unor medicamente. Ele tind să demontreze — mai ales pe şobolan — că mecanismul icterelor medicamentoase depinde de preparatul sau substanţa administrată. Unele inhibă captarea hepatică a bilirubinei, altele acţionează asupra sistemelor enzimatice intracelulare — în special asupra glicuroniltransferazelor, iar altele blochează secreţia de bilirubină conjugată din celula hepatică.

Cea de-a 2-a parte a volumului se ocupă de icterele medicamentoase la om. Ea reunește studiile remarcabile ale lui S. Sherlock, H. Popper și F. Schaffner asupra steroizilor anabolizanți.

Ultima parte este consacrată toxicității alcoolului.

În afara unei prezentări impecabile și a unor reproduceri fotografice valoroase, volumul prezintă un deosebit interes pentru toți cei pe care îi preocupă problema toxicității medicamentelor.

H. Hoffmann

INTRODUCTION TO PHARMACOLOGY (INTRODUCERE ÎN FARMACOLOGIE)

J. J. Lewis

ed. a III-a, 1 048 p., Index Ed. E. S. Livingstone, Londra, 1965

Cea de a 3-a ediție a acestui tratat, apărută doar la 5 ani distanță de prima, constituie mult mai mult decît o simplă introducere în farmacologia teoretică și practică.

Primul său capitol se ocupă de aspectele generale ca: administrare, absorbție, viteza de difuzie și teoriile privitoare la acțiunea medicamentului.

Următoarele 3 capitole analizează farmacologia sistemului nervos vegetativ și medicamentele care acționează asupra lui; analiza este făcută pe baze chimice, biochimice și biologice. Pagini foarte interesante sînt cele care se referă la relațiile dintre activitate și structură, în special pentru aminele simpatice. Un spațiu important este acordat histaminei și substanțelor antihistaminice.

Capitolul anestezicelor se remarcă prin date foarte moderne privitoare la teoriile ce explică acțiunea lor.

Medicamentele antidepresive, tranchilizante și psihotrope sînt studiate pe baza structurii lor chimice și a antagonismelor biologice.

Ceva mai învechite pot fi considerate capitolele privitoare la purgative, emetice și antiemetice.

Ultimul capitol este dedicat chemoterapiei antibacteriene, antivirotice și antifungice

Tratamentul este la fel de folositor pentru farmaciști, farmacologi, studenți și pentru toți cei care doresc să aprofundeze diverse probleme legate de medicamente și acțiunea lor.

H. Hoffmann

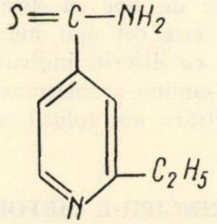
FARMACIA
vol. XIV, nr. 8, anul 1966

Dozarea etionamidei în mediu neapos, cu aplicaţii la preparate farmaceutice

D. MONCIU, MARIA MIRESCU, TEODORINA POPESCU

Lucrare efectuată în Laboratorul pentru Controlul Medicamentului al Oraşului Bucureşti

Sub denumirea de etionamidă, TH 1314, tiamidă, trecator, etionizin, trescatil, iridozin, rigenicid, amidazin, nizotin etc. a fost introdusă în terapeutica tuberculozei tioamida acidului α-etilizonicotinic.



Formula 1. — Etionamidă (greutate moleculară 166,24).

Produsul a fost sintetizat în Franţa în 1952 de către Lieberman, sub formă de tioamidă izonicotinică (1, 9, 10).

Substanţa se prezintă sub formă de cristale mici, gălbui, insolubile în apă, solubile în alcool, acetonă, cloroform, propilenglicol şi acizi diluaţi. Formează uşor clorhidrat solubil.

Mult timp, această substanţă a fost considerată ca inactivă. Abia în 1958, Rist şi Grumbach (Franţa) şi Cernuh şi colab. (U.R.S.S.) au arătat că produsul este activ pentru germenii rezistenţi la H.I.N. (1, 4, 5, 9, 10).

La noi, etionamida se găseşte sub numele de nizotin şi se administrează sub formă de drajeuri enterosolubile de 250 mg şi supozitoare de 500 mg preparate la nivelul industriei, precum şi ca forme farmaceutice magistrale preparate în farmacii (supozitoare şi unguente).

De la introducerea acestei substanţe în terapeutică s-a făcut simţită nevoia cunoaşterii conţinutului în etionamidă, atît al substanţei ca atare, cît şi concentraţia din diferite forme farmaceutice, pentru a se putea preciza modul de administrare.

Literatura de specialitate prevede pentru dozarea etionamidei mai multe metode :

Astfel, Kraus și Simane au propus un procedeu spectrofotometric, bazat pe reacția Hoffman, pe care îl aplică și la dozarea substanței din unele forme farmaceutice (6).

Bieder, Gerbail și Mazeau stabilesc, de asemenea, o metodă spectrofotometrică de dozare a etionamidei în serul sanguin, lichidul cefalorahidian și urină, după o dublă extracție (2).

Vasiliev, Sișman și Burnea a folosit o metodă volumetrică în mediu apos, pe care o aplică și la dozarea etionamidei din unele forme farmaceutice, arătînd că etionamida reacționează cu azotatul de argint în soluție hidrometanolică, rezultînd acid azotic în cantitate stoichiometrică, pe care îl dozează cu o soluție titrată de hidroxid de sodiu, folosind ca indicator fenolftaleina (11).

Farmacopeea franceză, ed. a VIII-a, prevede dozarea etionamidei în mediu anhidru, utilizînd ca solvent acid acetic glacial, ca indicator o soluție acetică de α-naftolbenzeină, iar ca reactiv de titrare o soluție de acid percloric 0,1 n în acid acetic (3).

La reproducerea metodelor citate am constatat că unele dintre ele sînt destul de laborioase, altele utilizează aparatură greu accesibilă tuturor laboratoarelor de controlul medicamentelor, iar în ceea ce privește metoda de dozare în mediu neapos la indicator α-naftolbenzeină, virajul nu este atît de net, din care cauză nu a dat rezultate la dozarea etionamidei din forme farmaceutice.

Cercetările noastre au permis stabilirea unei noi metode volumetrice de dozare a etionamidei în mediu neapos, cu aplicații la diferite forme farmaceutice : drajeuri, supozitoare, unguente.

Din experimentările făcute de noi cu diferiți solvenți, am ajuns la concluzia că acidul acetic anhidru este cel mai indicat. În ceea ce privește indicatorul, din experiențele efectuate cu diferiți indicatori, am obținut rezultate optime cu galbenul de metanil-difenil-amino-azobenzensulfonat de sodiu — în soluție metanolică, iar ca reactiv de titrare am folosit o soluție de acid percloric 0,1 n în dioxan.

PRINCIPIUL METODEI

Metoda stabilită de noi se bazează pe principiul titrărilor în mediu neapos (7, 8) și constă în dozarea etionamidei în mediu de acid acetic anhidru, cu o soluție titrată de acid percloric în dioxan, folosind ca indicator galbenul de metanil în soluție metanolică.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Reactivi necesari :

— Soluție de acid percloric 0,1 n în dioxan (titrul stabilit pe piramidon).
— Acid acetic anhidru.
— Soluție indicator galben de metanil 0,10% în metanol anhidru.

Determinările efectuate de noi s-au făcut pe tioamida acidului α-etilizonicotinic — trecator —, produs din import, iar la forme pe „Nizotin" drajeuri și supozitoare preparate în industria noastră, precum și pe supozitoare și unguente preparate în laborator după formulele ce se execută curent în farmaciile spitalelor de tuberculoză.

a) *Etionamidă-substanță*

TEHNICA DE LUCRU

Se cîntăreşte în balanţa analitică aproximativ 0,15—0,20 g etionamidă, se aduce într-un vas de titrare de 100 ml şi se dizolvă în 25 ml acid acetic anhidru. Se adaugă 15—20 picături de soluţie de indicator galben de metanil şi se titrează cu acid percloric 0,1 n 9n dioxan, pînă la virajul indicatorului de la galben-portocaliu la roşu-vişiniu net (trecînd prin roşu-cărămiziu).

1 ml soluţie $HClO_4$ 0,1 n corespunde la 0,016 624 g etionamidă.

Rezultatele obţinute sînt înscrise în tabelul I.

Tabelul I

Nr. crt.	Cantitatea			Eroarea faţă de M
	Luată în lucru (g)	Găsită (g)	Găsită (%)	
1	0,115 8	0,115 3	99,53	−0,13
2	0,137 5	0,137 0	99,66	0,00
3	0,148 2	0,147 8	99,70	+0,04
4	0,150 0	0,149 4	99,62	−0,04
5	0,160 9	0,160 5	99,74	+0,08
6	0,180 5	0,180 1	99,77	+0,11
7	0,183 9	0,183 1	99,56	−0,10
8	0,185 7	0,185 4	99,86	+0,20
9	0,199 8	0,198 5	99,35	−0,31
10	0,206 4	0,206 0	99,83	+0,17

M = 99,66 $\quad S_M = \pm 0{,}049 \quad S = \pm 0{,}154$

$\alpha = 0{,}95 \quad t\alpha = 2{,}26 \quad A = 99{,}66 \pm 0{,}110$

b) *Nizotin drajeuri*

Determinările s-au făcut pe drajeuri de nizotin, fabricate de industria noastră de medicamente, drajeurile avînd un conţinut de 0,25 ± 0,025 g nizotin pe drajeu. Determinările s-au făcut pe pulberea de drajeuri ca atare, fără a se îndepărta iniţial stratul drajeifiant.

Pentru dozarea nizotinului din drajeuri se procedează în felul următor :

Se cîntăreşte la balanţa analitică o cantitate de drajeuri foarte fin pulverizate, echivalentă cu aproximativ 0,12—0,15 g nizotin-substanţă, se aduce într-un vas de titrare de 100 ml, se agită 2—3 minute cu 15 ml acid acetic anhidru, pentru dizolvarea completă a nizotinului, după care se filtrează printr-un filtru cu pori largi (în prealabil umectat cu acid acetic anhidru), într-un vas de titrare de 100—150 ml. Reziduul se spală de 3—4 ori cu cîte 5 ml acid acetic anhidru şi se filtrează prin acelaşi filtru, care la sfîrşitul filtrării nu trebuie să mai prezinte o coloraţie galbenă.

În soluţia de nizotin astfel obţinută se adaugă 15 picături de soluţie indicator galben de metanil şi se titrează cu acid percloric 0,1 n în dioxan, pînă la virajul indicatorului de la galben-portocaliu la roşu-vişiniu net.

Rezultatele obţinute sînt redate în tabelul II.

c) *Nizotin-supozitoare*

Determinările s-au efectuat pe supozitoare de nizotin fabricate de industria noastră de medicamente, supozitoare cu un conţinut de 0,50 g ± 0,025 g nizotin pe supozitor şi pe supozitoare preparate după formula preconizată de Opari şi colab. (9).

Etionamidă	50,0 g
Lanolină	5,0 g
Ulei de cacao	155,0 g

pentru 100 de supozitoare

Tabelul II

Nr. crt.	Cantitatea Pulbere de drajeuri (în g)	Nizotin găsit (g/drajeu)	Eroarea față de M
1	0,243 6	0,236 5	+0,000 6
2	0,319 5	0,236 6	+0,000 7
3	0,381 2	0,234 9	−0,001 0
4	0,409 7	0,235 8	−0,000 1
5	0,439 7	0,236 1	+0,000 2
6	0,449 1	0,235 6	−0,000 3
7	0,474 5	0,236 1	+0,000 2
8	0,504 0	0,236 0	+0,000 1
9	0,588 7	0,235 4	−0,000 5
10	0,675 1	0,235 6	−0,000 3

$M = 0{,}235\,9$ $\quad S_M = \pm\,0{,}000\,16$ $\quad S = \pm\,0{,}000\,51$

$\alpha = 0{,}95$ $\quad t\alpha = 2{,}26$ $\quad A = 0{,}235\,9 \pm 0{,}0004$

Tehnica de lucru este următoarea :

Se cîntărește la balanța analitică o cantitate din masa de supozitoare, echivalentă cu aproximativ 0,15—0,20 g nizotin-substanță, se aduce într-un vas de titrare de 100 ml, se adaugă 15 ml acid acetic anhidru, se acoperă gîtul vasului cu o sticlă de ceas și se încălzește ușor pe baia de apă, pînă la topirea excipientului. Se agită 2—3 minute pentru dizolvarea completă a substanței și apoi se răcește la un curent de apă. După răcire se filtrează printr-un filtru cu pori rari (umectat în prealabil cu acid acetic anhidru) într-un vas de titrare de 100—150 ml. Reziduul se spală de 3—4 ori cu cîte 5 ml acid acetic anhidru și se filtrează prin același filtru. În soluția acetică de etionamidă astfel obținută se adaugă 15 picături de soluție indicator galben de metanil și se titrează cu acid percloric 0,1 n în dioxan, pînă la virajul indicatorului de la galben-portocaliu la roșu-vișiniu net.

Rezultatele obținute sînt redate în tabelul III.

Tabelul III

Nr. crt.	Cantitatea Masă-supozitor (în g)	Nizotin găsit (g/supozitor)	Eroarea față de M
1	0,779 6	0,500 4	+0,004 6
2	0,809 9	0,495 8	0,000 0
3	0,886 9	0,500 2	+0,004 4
4	0,889 3	0,493 8	−0,002 0
5	0,899 3	0,491 9	−0,003 9
6	0,933 0	0,499 1	+0,003 3
7	0,933 5	0,499 8	+0,004 0
8	0,016 8	0,491 3	−0,004 5
9	0,140 1	0,495 9	+0,000 1
10	0,179 6	0,490 0	−0,005 8

$M = 0{,}495\,8$ $\quad S_M = 0{,}001\,25$ $\quad S = 0{,}003\,95$

$\alpha = 0{,}95$ $\quad t\alpha = 2{,}26$ $\quad A = 0{,}495\,8 \pm 0{,}002\,8$

d) *Unguent cu etionamidă 2%*

Determinările s-au efectuat pe unguent cu etionamidă preparat după formula preconizată de Opari și colab. (9).

Etionamidă	2,0 g
Lanolină anhidră	10,0 g
Vaselină la	100,0 g

Tehnica de lucru este aceeași ca pentru nizotin-supozitoare, luîndu-se în lucru o cantitate de unguent echivalentă cu 0,12—0,15 g etionamidă. Rezultatele obținute sînt redate în tabelul IV.

Tabelul IV

Nr. crt.	Cantitatea		Eroarea față de M
	Unguent (în g)	Etionamida găsită (g%)	
1	3,799 2	1,995 0	−0,000 7
2	4,440 3	2,015 0	+0,019 3
3	5,225 9	1,987 5	−0,008 2
4	5,323 2	2,027 0	+0,031 3
5	5,592 0	1,992 1	−0,003 6
6	5,824 3	2,020 0	+0,024 3
7	6,617 9	1,989 0	−0,006 7
8	6,958 4	1,974 2	−0,021 5
9	7,005 1	1,973 0	−0,022 7
10	7,009 0	1,984 0	−0,011 7

$M = 1{,}995\,7$ $\quad S_M = 0{,}005\,95$ $\quad S = 0{,}018\,81$

$\alpha = 0{,}95$ $\quad t\alpha = 2{,}26$ $\quad A = 1{,}995\,7 \pm 0{,}013\,4$

DISCUȚII

Metodologia de control stabilită de noi pentru dozarea etionamidei s-a dovedit a fi foarte expeditivă și exactă.

Dozarea etionamidei din forme farmaceutice se face direct, prin simplă dizolvare și îndepărtare a excipientului prin filtrare, fără să fie necesară o prealabilă extracție.

Metoda stabilită este simplă, precisă, rapidă și nu este interferată de excipienții folosiți la formele farmaceutice studiate. Menționăm că dozarea etionamidei din forme farmaceutice (drajeuri, supozitoare și unguente) se poate face și direct, fără îndepărtarea excipientului prin filtrare, dar virajul este mult mai net în soluția filtrată.

În general erorile metodei sînt destul de mici, nu depășesc ± 0,6% pentru formele farmaceutice și ± 0,11% pentru substanță și se încadrează în limitele erorilor admise pentru metodele volumetrice.

CONCLUZII

— Am pus la punct o metodologie de control a tioamidei acidului α-etil-izonicotinic în mediu neapos, cu aplicații la forme farmaceutice (drajeuri, supozitoare, unguente).

— Metoda și tehnica stabilită de noi duce la rezultate precise, are avantajul că este simplă, rapidă și reproductibilă, nu necesită o aparatură specială și poate fi aplicată cu ușurință în laboratoarele pentru controlul medicamentului.

BIBLIOGRAFIE

1. ANASTASATU C. — Chimioterapia şi chimioprofilaxia tuberculozei, Ed. medicală, Bucureşti, 1964, p. 25, 34—35.
2. BIEDER A., GERBAIL D., MAZEAU L. — *Ann. pharm. franç.*, 1961, vol. XIX, nr. 5, p. 200.
3. * * * — Pharmacopée française, ed. a VIII-a, 1965, p. 439.
4. GOODMAN I., GILLMAN A. — Bazele farmacologice ale terapeuticii, Ed. medicală, Bucureşti, 1961, p. 1 054.
5. GRUMBACH F. — *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1961, nr. 12, p. 1 965.
6. KRAUS N., SIMANE — *Česk. Farm.*, 1961, vol. X, nr. 4, p. 195—196.
7. MIOCQUE M., MOSCOWITZ H. — *Ann. pharm. franç.*, 1965, vol. 23, nr. 10, p. 589—605.
8. MORAIT GH., SOARE VILCOCI J. — *Farmacia (Buc.)*, 1959, vol. VII, nr. 4, p. 299—314.
9. OPARI A., MONCIU D., RĂU C., APOSTOL M. J. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, vol. X, nr. 7, p. 391—396.
10. RIST N., GRUMBACH F., LIBERMANN D. — *Amer. Rev. Tuberc. pulmon. Dis.*, 1959, nr. 1, p. 79.
11. VASILIEV R., SISMAN E., BURNEA I. — *Rev. chim. (Buc.)*, 1962, vol. XIII, nr. 9, p. 557.

Articol intrat în redacţie la 9.III.1966.

Indicele de clasificare: 615.724.8 ETH

FARMACIA
vol. XIV, nr. 8, anul 1966

Contribuţii la studiul izolării izopimpinelinei din fructele indigene de *Ammi majus* L.

ELENA TARPO, O. CONTZ, MARCELA GHEORGHIU

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice, Bucureşti

Ammi majus L, specie originară din Egipt, a fost utilizată încă înainte cu cîteva sute de ani pentru tratamentul unor boli de pigmentaţie-vitiligo (1). În 1948, Fahmy şi Abu-Shady au arătat că activitatea extractelor de *Ammi majus* în tratamentul acestor boli se datoreşte prezenţei furanocumarinelor pe care le conţine (2).

Studiile clinice au mai demonstrat că agenţii fotosensibilizatori din grupa furanocumarinelor sînt activi şi în alopecie (3).

Pînă în prezent s-au izolat din fructele de *Ammi majus* L. următoarele furanocumarine : xantotoxina (ammoidina), imperatonina (ammidina), bergaptenul, izopimpinelina, marmesina şi ammajina (4).

Cercetările din ultimii ani în legătură cu dinamica acestor principii activi au arătat că conţinutul în furanocumarine al fructelor de *Ammi majus* variază calitativ şi cantitativ, în funcţie de condiţiile pedoclimatice în care se dezvoltă planta (1, 5).

Astfel, Trojanek (1) şi Nikonov (5) stabilesc prezenţa izopimpinelinei în planta cultivată în Cehoslovacia şi U.R.S.S., în timp ce în planta din nordul Africii (6, 7) nu se găseşte această furanocumarină.

Pornind de la aceste considerente, în cadrul institutului nostru s-a luat în studiu aclimatizarea acestei specii la Staţiunea experimentală „Domneşti". O dată această plantă aclimatizată, s-a pus problema să se precizeze natura furanocumarinelor care se formează în *Ammi majus* în condiţiile pedoclimatice de la noi.

Pentru identificarea furanocumarinelor din planta aclimatizată, am utilizat cromatografia pe hîrtie, folosind mai multe sisteme de solvenţi (8).

În continuarea cercetărilor privind identificarea furanocumarinelor, am trecut la izolarea acestor substanţe în vederea unui control fizico-chimic complex, cît şi pentru a obţine o cantitate de substanţă suficientă pentru studiile farmacodinamice.

În lucrarea de faţă prezentăm cercetările noastre privind extracţia izopimpinelinei şi controlul purităţii substanţei obţinute.

CERCETĂRI PERSONALE

Aplicînd diverse metode indicate în literatura de specialitate pentru izolarea izopimpinelinei din fructele de *Ammi majus*, am constatat că unele nu dau rezultate satisfăcătoare, iar la unele dintre ele tehnica de lucru este laborioasă. Analiza sumară a acestor procedee ne arată că extracția izopimpinelinei brute se face, în unele cazuri, cu alcool etilic (5) sau cu eter de petrol (1). Separarea ei se face, fie prin cromatografie pe oxid de aluminium (5), fie prin cristalizări repetate din soluție hidroalcoolică (1).

Bazați atît pe datele din literatură, cît în special pe observațiile noastre, am reușit să punem la punct un procedeu pentru extracția izopimpinelinei din fructele de *Ammi majus*, aclimatizată la stațiunea „Domnești".

Procedeul elaborat de noi constă în extracția totalului de furanocumarine cu eter de petrol, purificarea totalului prin cromatografie pe coloană de Al_2O_3. Izopimpinelina se separă prin cristalizarea repetată din amestec eter etilic și alcool etilic și se recristalizează din alcool etilic. Prin concentrarea soluției alcoolice, se depune izopimpinelina sub formă de cristale aciculare, de culoare galbenă, cu p.t. = 149 — 150° *(Mikroheiztisch)* (Rd. 0.08% — randament apropiat de cel obținut și în alte țări) (1). Izopimpinelina este solubilă în cloroform, eter, mai greu solubilă în eter de petrol și greu solubilă în apă.

Izopimpinelina obținută de noi prezintă un singur spot la cromatografia bidimensională, folosind mai multe sisteme de solvenți (8, 9).

Spotul izopimpinelinei are o fluorescență galbenă-maronie în ultraviolet. Spectrele de absorbție în ultraviolet și infraroșu corespund cu cele indicate în literatură (10).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

2 000 g fructe pulverizate (sita IV) de *Ammi majus* se epuizează la Soxhlet cu eter de petrol 60—70°, timp de 16 ore.

Extractul eteric, concentrat la circa 50 ml, este lăsat peste noapte la rece, timp în care totalul de furanocumarine brute de culoare galbenă-verzuie se depune.

După filtrare, precipitatul se dizolvă în circa 100 ml alcool etilic la cald. Soluția alcoolică fierbinte se trece printr-o coloană de Al_2O_3, 20 g într-o coloană de 250—300 mm lungime, cu un diametru de 12 mm. Soluția alcoolică astfel obținută se concentrează la volum mic (circa 10 ml) și se lasă la rece timp de 24 de ore. Precipitatul format, de culoare albă-gălbuie (4,72 g), se filtrează. Pentru separarea izopimpinelinei din acest total, precipitatul uscat se solvă în amestec alcool-eter (3 părți eter + 1 parte alcool). Lăsat la rece izopimpinelina se depune sub formă de cristale aciculare de culoare galbenă (1,80 g). Pentru o purificare mai avansată se recristalizează apoi din alcool etilic (p.t.=149—150°).

Verificarea purității izopimpinelinei obținute de noi s-a făcut cu ajutorul spectrofotometriei, cromatografiei pe hîrtie și în strat subțire.

Pentru cromatografia pe hîrtie s-a folosit hîrtia Schleicher Schüll 2 043 b și o soluție de 0,01 g% izopimpinelină. S-a irigat prin tehnica ascedentă, utilizînd ca solvent de eluție alcool 50%.

Cromatograma a fost examinată la lumina ultravioletă, izopimpinelina prezentînd un spot cu fluorescență galbenă-maronie ; Rf = 0,825.

De asemenea, prin cromatografia în strat subțire s-a obținut un singur spot cu Rf foarte apropiat de cel indicat în literatură (11).

Cromatoplăcile s-au preparat astfel : silicagel 10 g ; sulfat de calciu 1,7 g ; hidroxid de potasiu 0,5 N 22 ml. După amestecare pasta se întinde pe plăci,

care se usucă timp de 15 minute la temperatura camerei şi 10 minute la 105°. Solvenţii : toluen-formiat de etil — acid formic (5 : 4,1), timp de irigare 20—30 de minute.

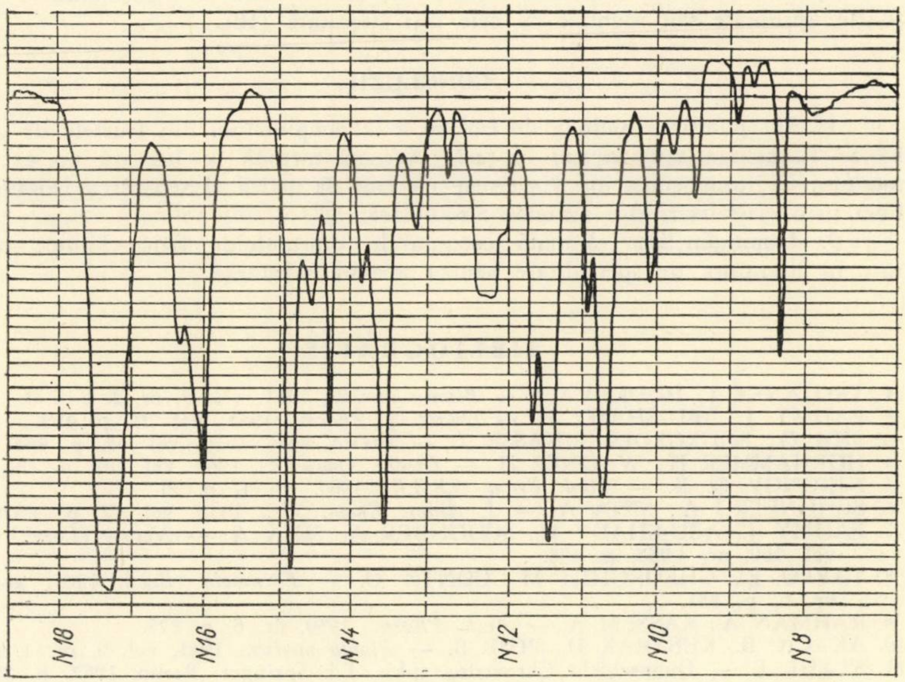


Fig. 1. — Spectrul în infraroşu al izopimpinelinei.

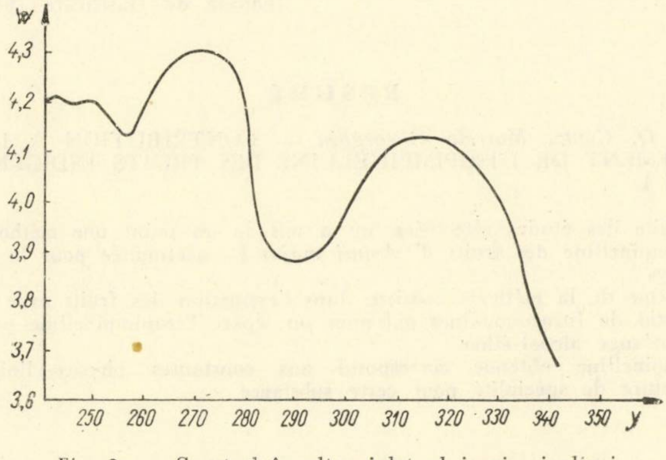


Fig. 2. — Spectrul în ultraviolet al izopimpinelinei.

Cromatoplăcile examinate la ultraviolete prezintă un spot cu fluorescenţă galbenă-maronie ; Rf = 0,65.

Analiza elementară ne-a condus la următoarele rezultate :

$C_{13}H_{10}O_5$ (246,2) Calculat C_{63},41 $H_{4,09}$ 2 (OCH_3) 25,30 Găsit $C_{63,4}$ $H_{4,1}$ 2 (OCH_3) 24,9

Spectrul în infraroşu s-a efectuat în soluţie cloroformică în concentraţie de 3%, în cuve de 0,10 mm cu spectrofotometru U.R. 10 Carl Zeiss Jena. Spectrul obţinut este identic cu cel din literatură (10).

Spectrul în ultraviolet s-a efectuat în alcool etilic 95°, obţinîndu-se valori foarte apropiate sau identice cu cele din literatură (10).

CONCLUZII

1. Am stabilit o metodă de izolare a izopimpinelinei din fructele de *Ammi majus* L. aclimatizată la noi în ţară. Această metodă se bazează pe extracţia totalului de furanocumarine din fructe cu eter de petrol şi separarea izopimpinelinei prin cristalizări din amestec alcool-eter.

2. Izopimpinelina obţinută corespunde constantelor fizico-chimice prevăzute în literatura de specialitate pentru această substanţă.

BIBLIOGRAFIE

1. TROJANEK J., HODKOVA J. — *Planta medica*, 1961, vol. 9, nr. 2, p. 200.
2. FAHMY J., ABU-SHADY H. — *Quart. J. Pharm.*, 1948, vol. 21, p. 499.
3. SIDI G., BOURGEOIS-SPINASSE J. — *Presse méd.*, 1955, vol. 63, p. 458.
4. HÖRHAMMER H., WAGNER H. — *Dtsch. Apoth. Z.*, 1962, vol. 102, p. 79.
5. NIKONOV G. K. — *Med. Prom. S.S.S.R.*, 1965, nr. 1, p. 21.
6. SCHÖNBERG A., SINA A. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, vol. 72, p. 4 826.
7. FAHMY J., ABU-SHADY H., SCHÖNBER A., SINA A. — *Nature (Lond.)*, 1947, vol. 160, nr. 4 066, p. 468.
8. TARPO E., GHEORGHIU M., CONTZ O. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, vol. 13, nr. 6, p. 331.
9. RAHMAN A., KASSEM A. — *Arch. Pharm.*, 1959, nr. 6, p. 277.
10. AKACIC B., KUSTRAK D., POJE B. — *Planta medica*, 1961, vol. 9, nr. 1, p. 70.
11. STAHL E. — Dünnschicht Chromatographie, Ed. Springer, Berlin, 1962, p. 388.

Articol intrat în redacţie la 26.III.1966.

Indicele de clasificare : 615.32:668.537.1

RÉSUMÉ

Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE L'ISOLEMENT DE L'ISOPIMPINELLINE DES FRUITS INDIGÈNES *D'AMMI MAJUS* L.

A la suite des études effectuées. on a mis au un point une méthode de preparation des isompinelline des fruits d' *Ammi majus* L., acclimatée pour la première fois dans notre pays.

Le principe de la méthode consiste dans l'extraction des fruits avec de l'éther de pétrole. Du total de furocoumalines obtenues on sépare l'isopimpinelline par des cristalisations du mélange alcool-éther.

L'isopimpinelline obtenue correspond aux constantes physico-cliniques prévués dans la littérature de spécialité pour cette substance.

ZUSAMMENFASSUNG

Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — ZUR DARSTELLUNG VON ISOPIMPINELLIN AUS DEN IN RUMÄNIEN VORKOMMENDEN FRÜCHTEN VON *AMMI MAJUS* L.

Auf Grund durchgeführter Studien wurde ein Verfahren erarbeitet zur Darstellung von Isopimpinellin aus den Früchten von *Ammi majus* L, die zum ersten Mal in der Sozialistischen Republik Rumänien aklimatisiert wurden.

Das Prinzip des Verfahrens beruht auf Extrahierung der Früchte mit Petroläther. Aus der Gesamtheit der erzielten Furankumarine wird durch Auskristallisieren aus dem Alkohol-Äthergemisch das Isopimpinellin abgeschieden.

Das erhaltene Isopimpinellin entspricht den in der Fachliteratur für diesen Stoff vorgesehen physikalischen Konstanten.

SUMMARY

Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF ISOLATION OF ISOPIMPINELLYNE FROM INDIGENOUS FRUITS OF *AMMI MAJUS* L.

Following a series of studies, the authors imagined a method for preparation of isopimpinellyne from the fruits of *Ammi majus* L, acclimatized for the first time in the Socialist Republic of Romania.

The principle of the method consist in extraction of fruits with white spirit. From the bulk of furanocoumarine obtained, isopimpinellyne is isolated by cristalization from the mixture alcohol-ether.

The resulting isopimpinellyne is in accordance with physical and chemical constants mentioned in the specialized literature for this substance.

РЕЗЮМЕ

Елена Тарпо, О. Конц, Марчела Георгиу — К ВОПРОСУ ВЫДЕЛЕНИЯ ИЗОПИМПИНЕЛИНА ИЗ ПЛОДОВ МЕСТНОГО РАСТЕНИЯ Ammi majus L.

На основании осуществленных исследований авторы уточнили метод выделения изопимпинелина из плодов Ammi majus L. впервые акклиматизированного у нас в Социалистической Республике Румынии.

Принцип метода состоит в извлечении изопимпинелина при помощи петролейного эфира. Из общего количества полученниго фуранокумарина изопимпинелин отделяется путем кристаллизации в смеси алкоголя-эфира.

Полученный изопимпинелин соответствует физикохимическим константам, предусмотренным в литературе по специальности для этого препарата.

RECENZIE

SYNTEHETIC ANALGESICS, PART. II (ANALGEZICI SINTETICI, PARTEA A II-a)

A. Morphinans (Morfinanii), **J. Hellerbach, O. Schnider, H. Besendorf, B. Pellmont**

B. *6,7-Benzomorphans* (6,7-Benzomorfanii), Nathan B. Eddy, Everette L. May,

192 p., Pergamon Press, Oxford, 1966

Lucrarea constituie volumul 8 din seria internațională de monografii de chimie organică publicate de editura Pergamon și reprezintă partea a II-a a monografiei despre analgezicii sintetici. Partea I: Difenilpropilaminele, redactată de Paul A. Janssen, a apărut în volumul 3 al seriei menționate.

Autorii *părții a II-a A — Morfinanii* — sînt cercetători de la departamentul de cercetare de la F. Hoffmann — La Roche și Co. din Basel.

Capitolul I se ocupă de *chimia morfinanilor*. După cîteva considerații generale, 3 subcapitole sînt consacrate sintezei analgezicilor cu activitate asemănătoare morfinei (ocupîndu-se de derivații piperidinei), sintezei N-metil-morfinanului (după Grewe) și sintezei 3-hidroxi-N-metil-morfinanului și compușilor analogi (indicîndu-se metodele, care întrebuințează patru materii prime diferite: 5, 6, 7, 8-tetrahidroizochinolina, ciclohexeniletilamina, derivații de octahidrofenantren și β-tetralonele). Subcapitolele următoare se ocupă de activitatea optică a 3-hidroximorfinanilor, de izomorfinani și de structura produșilor secundari, rezultați la sinteza morfinanilor. Un subcapitol vast reprezintă o compilație a datelor din literatură asupra derivaților de morfinan: N-metil-morfinani, izomorfinani, N-alchil-morfinani, N-alchenil și N-alchinil-morfinani, N-arachil-morfinani, N-heterociclilalchil-morfinani și diverși alți morfinani (tabelele III-IX). Ultimul subcapitol tratează despre sinteza compușilor similari morfinanului.

Farmacologia morfinanilor face obiectul Capitolului II. Un subcapitol se ocupă de toxicitatea și *acțiunea analgezică* a morfinanilor, indicînd metodele de testare și rezultatele. Tabelele X-XV cuprind datele experimentale obținute cu morfina, codeina și derivații de morfinan citați anterior. Alt subcapitol este consacrat farmacologiei și întrebuințărilor clinice ale morfinanilor cu *acțiune antimorfinică*. În cadrul studiului despre *acțiunea antitusivă* a morfinanilor este dezvoltat studiul farmacologic și clinic al Dextrometorfanului. Un subcapitol se ocupă de *acțiunea antireumatică* a morfinanilor (alcaloidul sinomenina).

În subcapitolul consacrat metabolismului morfinanilor sînt indicate metodele de analiză și rezultatele.

Monografia A cuprinde 112 pagini și este însoțită de 391 de referințe bibliografice.

Autorii *părții a II-a B* sînt cercetători de la Institutul național de artrită și boli metabolice din cadrul Institutului național al sănătății din Maryland (Statele Unite). Capitolul III al lucrării — *Chimia 6,7-benzomorfanului* — se ocupă în trei subcapitole de derivații substituiți de 2 N-metil-, 6,7-benzomorfan: 5-alchil, α- și β-5,9-dialchil-α și β-9-hidroxi-, iar în alt subcapitol de derivații N-substituiți ai 6,7-benzo-morfanului cu alți radicali decît metil.

Activitatea optică a 5,9-dialchil-6,7-benzomorfanilor face obiectul altui subcapitol.

Urmează o privire generală asupra diverșilor derivați de 6,7-benzomorfan, care include și tabelele XIX-XXIX.

Capitolul IV tratează despre *farmacologie 6,7-benzomorfanilor.*

În cadrul primului subcapitol sînt studiate efectele toxice și *analgezice* la animale, ale derivaților 6,7-benzomorfanului prin substituiri în pozițiile 2' și 9, prin modificări ale substituientului în poziția 2' (N-alchil și N-aralchil derivații), prin izomeria de configurație și izomeria optică și prin calea de administrare (parenterală sau orală).

Studiile asupra toleranței și capacității de dependență fizică, în timpul administrării cronice a derivaților de 6,7-benzomorfan, la maimuțe, formează obiectul unui alt subcapitol. Un subcapitol este consacrat studiilor asupra proprietăților analgezice, toleranței și dependenței fizice ale fenoazocinei, ca și a altor derivați de 6,7-benzomorfan la om: Capitolul V se ocupă de *antagoniștii opiaceelor* din seria 6,7-benzomorfanului. În capitolul VI sînt rezumate concluziile ce se desprind din acest studiu cu privire la relațiile dintre structura compușilor din seria morfinei, morfinanului și benzomorfanului și activitatea lor farmacologică.

Datele experimentelor expuse în capitolul IV sînt concretizate în tabelele XXX-XXXIV.

Monografia B are 67 de pagini și este urmată de 87 de referințe.

Lucrarea se încheie cu un index al autorilor și un index al subiectelor, tabla de materii figurînd la începutul lucrării.

Ambele monografii sînt redactate în limba engleză.

Lucrarea se adresează mai ales specialiștilor în domeniul sintezei medicamentelor și farmacologilor, dar este utilă tuturor farmaciștilor și medicilor.

Jana Hociung

FARMACIA
vol. XIV, nr. 8, anul 1966

Solubilizarea (II)

E. SAVOPOL
Institutul pentru Centrul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice, București

Într-un referat anterior (56) s-au discutat cîteva aspecte ale dizolvării substanțelor solubile puse în contact nemijlocit cu solventul (obișnuit apa). Există, însă, ca urmare a eforturilor depuse de oamenii de știință în ultimii 30 de ani, posibilități multiple de a aduce în soluție și substanțele insolubile sau greu solubile, prin intermediul altor substanțe, operație denumită *solubilizare prin intermediu sau numai solubilizare.*

O clasificare a mijloacelor utilizate pentru solubilizare ca reguli general valabile este greu de stabilit ; totuși, pentru urmărirea expunerii, vom discuta această problemă în cadrul cîtorva capitole, în care vom prezenta cazurile care interesează tehnica farmaceutică.

SOLUBILIZĂRI BAZATE PE HIDROTROPIE

Acest mod de solubilizare constă din folosirea ca solvent a unui amestec format din apă și solventul preferențial, dacă acesta din urmă (de exemplu, alcool etilic, glicerină, propilenglicol) este suficient de hidrofil pentru a asigura un grad mărit de hidrofilie amestecului și a permite dizolvarea substanței în concentrația dorită.

Exemple de astfel de solubilizări sînt foarte multe și prezintă următoarele caracteristici comune :

— solventul utilizat ca intermediu este solventul preferențial și este miscibil cu apa ;

— concentrația solvatului este cuprinsă între solubilitatea sa în apă și aceea în solventul utilizat ca intermediu ;

— diluarea amestecului se poate face cu apă limitat, iar cu solventul utilizat ca intermediu, fără limită.

Astfel se obțin soluții de camfor, anestezină, uleiuri eterice, acetat de cortizon, metilpararozanilină [1] în amestecuri hidroalcoolice ; de cloramfenicol, într-un amestec de apă cu glicerină sau propilenglicol ; de acid salicilic, în amestec de apă și alcool (8) sau izopropanol (24) ; de rutosid, în amestecul de apă și propilenglicol ; de hidrocortizon,

---

[1] Se pot realiza soluții 1—2% de cristal violet (metilviolet), folosind ca solvent amestecul de apă cu 7—12% alcool sau cu 15% propilenglicol, respectiv 25% glicerină.

în amestecul de apă şi glicerinformal[1] sau solketal[2]; de digitoxozid sau pantopon în amestecul hidroalcoolic glicerinat.

Tot ca urmare a hidrofilizării amestecului se obţin solubilizări prin intermediul derivaţilor de heptil ş dodecilamină (cum este cazul antibioticelor cu caracter peptidic: tirotricina, condicidina) (26).

În acelaşi fel se explică şi solubilizarea foliculinei cu ajutorul trietanolaminei şi glicocolmonoacetinei (49), a azulenului şi a unor uleiuri eterice cu ajutorul sării de trietanolamină a acidului 1-mentiloxiacetic (35, 68) sau a hormonilor sexuali cu ajutorul uretanului, antipirinei, etilendiaminei, dietilaminoetanolului, dietilaminei sau piridinei, care, după hidrofilizare sînt dispersaţi în soluţie coloidală în porţiunea palisadică a miceliilor de polisorbat (21).

Pentru realizarea hidrofilizării se mai folosesc derivaţi de fenilhidrazină cuplaţi cu dietilamină, cu care s-au solubilizat strofantina, cortizonul, stilbestrolul (65); de asemenea, s-a preconizat utilizarea dimetilsulfoxidului (42).

În acest tip de solubilizări, cantităţile de solubilizanţi din amestec se stabilesc încă în mod experimental, deşi unele studii (53) au demonstrat existenţa unei relaţii liniare[3] între cantitatea solvatului (mol. log) şi constanta dielectrică a sistemului de solvenţi, într-o serie de cazuri, în care se includ:

— solubilizarea de lichide nepolare în amestecuri de solvenţi polari şi semipolari;
— solubilizarea unui corp solid organic în amestecuri de solvenţi polari.

Verificarea acestei relaţii (care este o exprimare mai simplă şi mai accesibilă a relaţiei propusă de Hildebrand) s-a efectuat prin studierea solubilităţii unui barbituric în amestecuri diverse de solvenţi care se pretează la asocieri prin legături de hidrogen (de exemplu, apă şi alcool sau polietilenglicoli).

Aplicarea acestui procedeu constă din alcătuirea unei diagrame cu elemente ce pot fi uşor determinate experimental: fracţiunea de substanţă dizolvată şi constanta dielectrică a sistemului de solvenţi.

Deşi Hildebrand considera că justificarea parametrilor de solubilizare se bazează pe forţele London şi ca atare aplicarea la substanţele polare este discutabilă, rezultatele au arătat că pentru acelaşi solvat se obţin, pe o porţiune mare a curbei, relaţii liniare care permit folosirea ecuaţiei.

Deviaţii de la liniaritate pot apărea cînd se folosesc concentraţii mari de solvat. De aceea, date asupra solubilităţii se pot obţine numai prin interpolare.

Nu s-a observat o linie comună pentru toate amestecurile de solvenţi, ceea ce demonstrează că solubilitatea variază în funcţie de sistemul de solvenţi folosit şi de constanta sa dielectrică.

SOLUBILIZĂRI PRIN INTERMEDIUL SUBSTANŢELOR BIPOLARE TENSIOACTIVE

Moleculele unor substanţe tensioactive prezintă caracteristica de a se asocia în mediu apos sub formă de micele. Acest fenomen a fost semnalat de Mc Bain (2) ca o cauză a anomaliilor observate între conductibilitatea electrică şi presiunea osmotică a soluţiilor apoase de săpun. Această anomalie îşi găseşte explicaţia în formarea micelelor, cînd, ca urmare a scăderii numărului de particule din soluţie, activitatea osmotică a acesteia este micşorată.

Orientarea moleculelor bipolare dispersate în apă se face în aşa fel, încît porţiunile lipofile sînt grupate laolaltă, formînd mici „insuliţe" lipofile, iar porţiunile lor polare sînt orientate spre faza apoasă, „asimilîndu-se" cu moleculele de apă. În final, în dispersia unei substanţe bipolare de acest tip se află insuliţe de hidrocarburi, aparent independente şi care constituie o a doua fază ce permite solubilizarea substanţelor lipofile.

---

[1] Glicerinformalul este un amestec de 4-hidroximetil-1,3-dioxolan şi 5-hidroxi-1,3-dioxan, în proporţie de 1:3. Este un lichid limpede, incolor, aproape inodor, cu gust caracteristic.

[2] Solketalul (imnulit = 2,2-dimetil-4-hidroximetil, 1,3-dioxolan) este un lichid limpede, vîscos, aproape inodor, insipid, greu volatilizabil, neinflamabil la temperatura obişnuită, nevolatil, neiritant, nevătămător fiziologic, autosteril. A fost recomandat ca solubilizant sau dispersant pentru antibiotice (aerosoli), chimioterapice, rezine, gudroane, iod, unii dezinfectanţi, sulf, colesterol, uleiuri eterice (44, 62).

[3] Această relaţie se poate exprima prin ecuaţia lui Paruta (53):

$$\Delta = 0{,}22\, e + 7{,}5, \text{ în care:}$$

Δ este parametrul de solubilitate, iar *e* este constanta dielectrică.

Formarea acestor „insulițe" este discutată, existînd două teorii: Mc Bain propune micele laminare formate din 5—200 de molecule, în timp ce Hartley demonstrează existența unor micele sferice.

Prin măsurători de conductibilitate electrică, de indice de refracție, de tensiune superficială [1], s-a demonstrat că organizarea moleculelor substanțelor bipolare în micele se face la o anumită concentrație, denumită concentrație micelară critică (C.M.C.), caracteristică fiecărei substanțe și dependentă de lungimea catenei (descrește o dată cu creșterea catenei).

Sub C.M.C. solul este inclus în straturile hidrocarbonate ale micelei tensioactivului sau este adsorbit între porțiunile hidrofile ale micelei denumite „stratul palisadic" (33).

Solutul poate fi, de asemenea, adsorbit pe suprafața micelei (34).

Compușii nepolari sînt solubilizați în interiorul porțiunii hidrocarbonate a micelei, în timp ce compușii polari sînt solubilizați în straturile palisadice ale acesteia.

Deasupra C.M.C., raportul molar al solutului nepolar față de tensioactiv variază cu concentrația acestuia, în timp ce raportul molar al solutului polar față de tensioactiv este constant, ceea ce demonstrează că principala interacțiune care cauzează creșterea solubilității este asociată cu porțiunea hidrofilă a tensioactivului.

Teoria solubilizării prin micele a fost dovedită, în afara observației macroscopice privind capacitatea de dispersare a substanțelor lipofile în apă, prin două studii interesante. Astfel, s-a arătat, cu ajutorul razelor X (54), că volumul micelelor crește considerabil cînd solubilizează substanțe lipofile apolare sau cu polaritate scăzută, dar crește foarte puțin sau de loc cînd solubilizează substanțe cu polaritate crescută. Acest studiu aduce precizări asupra mecanismului de solubilizare prezumat de Mc Bain, în sensul că micela dizolvă în zona sa lipofilă molecule nepolare lipofile și crește ca volum aparent, dar poate dizolva și substanțe polare și hidrofile prin porțiunile hidrofile ale moleculei, fenomen care nu apare vizibil, întrucît nu se adresează nucleului lipofil al micelei (fig. 1).

Alt studiu a arătat că adăugarea sărurilor anorganice la o soluție de tensioactiv bipolar mărește cantitatea substanțelor lipofile apolare solubilizate, printr-un fenomen de reducere a sarcinilor interionice între capetele polare, ceea ce duce la relaxarea nucleului micelei, oferind un volum mai mare de solubilizare (27).

Dimpotrivă acest adaos descrește cantitatea substanțelor polare solubilizate prin competiție, ceea ce confirmă, încă o dată, valabilitatea teoriei solubilizării micelare [2].

Din punct de vedere farmaceutic, este important să se cunoască concentrația micelară critică a substanțelor tensioactive utilizate ca agenți de solubilizare. De asemenea, este important ca C.M.C. să fie suficient de redusă, pentru a nu se introduce cantități mari de agent de solubilizare. Pe de altă parte, la alegerea agentului de solubilizare trebuie să se țină seama de faptul că eficacitatea solubilizării descrește cu lungimea lanțului hidrofil (de exemplu polietilen, polietilenglicol) și cu creșterea greutății moleculare.

Din această categorie de agenți de solubilizare cel mai frecvent utilizate sînt substanțele tensioactive, cunoscute sub numele de *Tween*-uri sau polisorbați.

Farmacopeea română ed. a VIII-a oficializează polisorbatul 80 (*polyaethylenglycol — sorbitanum monooleinicum)*, lichid galben; D. 1,06—1,10; vîscos (350—550 cP), cu miros slab caracteristic și gust amar. Se amestecă cu apă, alcool, cloroform și uleiuri grase. Cu ajutorul acestei substanțe pot fi aduse în dispersie coloidală, obținîndu-se soluții clare, o serie de substanțe medicamentoase insolubile în apă. Literatura este foarte bogată în studii care se referă la posibilitățile de solubilizare ale polisorbaților sau la alte aplicații, cum sînt extracția principiilor active din drogurile vegetale sau evitarea unor incompatibilități.

Astfel, s-a studiat solubilizarea cu ajutorul polisorbaților a următoarelor substanțe: mentol (31, 38, 55), cloramfenicol (55), teofilină (55), camfor (55), uleiuri eterice (13, 14, 60, 68), acetat de vitamină A (51), hormoni corticosteroizi (20, 23), balsam de tolu (60), hormoni sexuali (21), acid salicilic (25, 38), sulfanilamidă (32), adrenalină (61), luminal (7, 31, 38), veronal (38), cafeină (38), anestezină (38), salol, iod, bromoform, salicilat de metil, cloroxilenol etc.

---

[1] În momentul formării micelelor, soluția devine mai diluată în ioni sau molecule, care, obișnuit, se acumulează la suprafața lichidului scăzîndu-i tensiunea superficială. Ca atare scăderea tensiunii superficiale a unei soluții de substanță bipolară atinge un maximum la C.M.C., permițînd, în acest mod, determinarea acestuia.

[2] A. H. Beckett și A. F. Robinson (4) presupun și o oarecare deplasare a moleculelor de apă la atomii de oxigen în lanțul glicolic și atracția care rezultă a compușilor tip fenol față de atomul oxigen.

Deosebit de importante sînt aplicaţiile solubilizării cu ajutorul tensioactivilor la mărirea randamentelor de extracţie a principiilor active din drogurile vegetale, unde se consideră că intervine în egală măsură mărirea capacităţii de umectare a solventului, influenţarea fenomenului de osmoză, formarea de complecşi hidrosolubili cu alcaloizii, precum şi solubilizarea alcaloizilor — bază în porţiunile lipofile ale micelelor (11, 50).

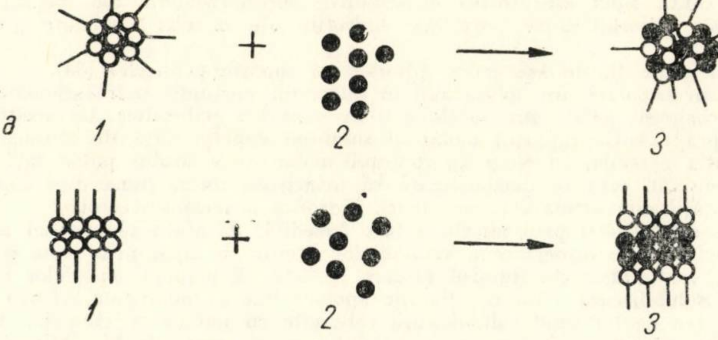


Fig. 1 a. — 1—micela tensioactivului bipolar ; 2—molecule de substanţă lipofilă apolară ; 3—micela mărită după solubilizarea substanţei lipofile (nucleul lipofil crescut).

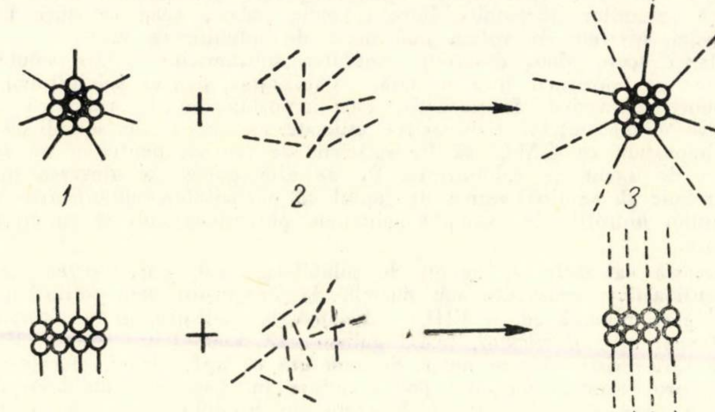


Fig. 1 b. — 1—micela tensioactivului bipolar; 2—molecule de substanţă hidrofilă ; 3—micela după solubilizarea substanţei hidrofile (nucleul lipofil nu a crescut).

Pentru soluţionarea unor incompatibilităţi în vederea evitării reacţiilor de precipitare, a salefierii, a depunerii de sedimente etc., s-a folosit acţiunea solubilizantă a polisorbaţilor asupra barbituricelor, rezinelor, alcaloizilor etc. (30).

În ceea ce priveşte solubilizarea în apă, prin această metodă nu se pot face generalizări, totuşi unele indicaţii se pot da şi anume :

— substanţele lipofile, solubile în etanol, pot fi aduse în soluţii coloidale cu ajutorul polisorbatului 20 sau 80 ;

— cantitatea solubilizată creşte în funcţie de polaritate şi descreşte în funcţie de lungimea catenei solutului, datorită faptului că, alături de solubilizarea prin micele, se adaugă solubilitatea intrinsecă în apă a solutului ;

— natura solutului intervine în solubilizare, aceasta fiind crescută de prezența în moleculă a ciclurilor și a dublelor legături ;

— adăugarea de substanțe capabile să mărească hidrofilia sistemului (sorbitol, glicerol, mono- dizaharide) ameliorează solubilizarea (28) ;

— tensioactivii bipolari cu catena lipofilă cea mai mare, solubilizează mai ușor hidrocarburile și substanțele lipofile apolare ;

— tensioactivii cu polaritate mare favorizează solubilizarea substanțelor polare (care tind să se asocieze mai mult cu porțiunile polare ale micelei) ;

— cantitatea solutului adus în soluție coloidală este dependentă de concentrația tensioactivului bipolar[1], care, însă, în cazul polisorbaților, nu poate depăși 2% pentru soluțiile apoase de uz oral și 20% pentru soluțiile injectabile (intramuscular), în primul caz datorită gustului neplăcut, în celălalt din rațiune de toleranță locală. Cînd concentrația în tensioactiv este insuficientă, după ce micelele sînt saturate, soluția se tulbură și se formează — după caz — suspensii sau emulsii[2] ;

— soluțiile obținute au o stabilitate redusă îndeosebi la încălzire[3] ; electroliții acționează prin efect de salefiere ; microorganismele capabile de fermentare lipazică scindează moleculele tensioactivului ; de asemenea, soluțiile pot suferi hidroliză alcalină (mai rapidă) sau acidă (8) ;

— adaosul de alcool nu favorizează, în toate cazurile, menținerea substanțelor în soluțiile obținute cu ajutorul polisorbaților.

La utilizarea tensioactivilor bipolari (ca și a unor agenți de vîscozitate macromoleculari) există posibilitatea interacțiunii acestora cu agenții antimicrobieni sau antimicotici. Acest fenomen a fost explicat pentru unii antiseptici (iod, fenol) prin abaterea de la principiul Fergusson (19), prin faptul că acțiunea acestora este dependentă de factorii care favorizează acumularea preferențială în organisme (între care gradul de saturare în vehicul) ; prezența tensioactivilor, tinzînd să modifice raportul între gradele relative de saturație a vehiculului și a organismelor receptoare, influențează activitatea bactericidului, mărind-o în prezența proporțiilor mici de tensioactiv (prin creșterea permeabilității și capacității de umectare) și scăzînd-o la concentrație mare de tensioactiv, prin încorporarea bactericidului în micele. Pentru alți dezinfectanți interacțiunea este controversată ca și explicația fenomenelor ce au loc.

SOLUBILIZĂRI PRIN „COMICELIZARE"

Comicelizarea este o orientare în micele a unui amestec de substanțe solubile și insolubile în care porțiunile polare (-OH ; -COOH) au cea mai mare zonă de suprafață în faza apoasă. Un exemplu de agent de acest tip îl prezintă alkilamidele (64).

SOLUBILIZAREA „INVERSATĂ"

Se referă la inversarea fenomenului de solubilizare prin micele, în sensul că se urmărește dizolvarea unor mici cantități de apă, în substanțele lipofile, cu ajutorul tensioactivilor bipolari solubili în aceste substanțe. În acest caz, grupările hidrofile sînt orientate unele către celelalte, formînd insule hidrofile, în care se pot „asimila molecule de apă".

Un exemplu de acest fel de solubilizare este cazul soluției de apă în tricloretilen, detergent folosit pentru îndepărtarea petelor solubile în apă.

---

[1] Pentru solubilizarea mentolului, cloramfenicolului, novocainei, teofilinei și camforului cu polisorbat 20, 40, 60 și 80 este necesară o cantitate de 10 ori mai mare de solubilizant (7, 14, 46, 55).

[2] Fenomenul de tulbureală depinde de formarea de complecși între substanțele tensioactive neionogene cu substanțele existente și de un efect de asociere complex al acestor substanțe (43).

Uneori acest efect este urmărit îndeosebi — cum este cazul crezolului saponat, care este o dispersie de crezoli în apă prin intermediul săpunului, sau a ihtiolului solubil în apă, datorită grupării sulfonice a ihtiolsulfonatului de amoniu cu caracter bipolar și tensioactiv, care poate solubiliza sau emulsiona și componentele celelalte ce se află în preparat. În prezența ihtiolului în anumite condiții, se pot solubiliza diferite substanțe greu solubile în apă (63).

[3] După încălzirea la 100° soluțiile cu polisorbați se pot tulbura, ca rezultat al unei deshidratări care este dependentă de polaritatea solutului și gradul de polimerizare a tensioactivului (46).

Derivații de zaharoză ai acizilor grași (miristic, palmitic, oleic) sînt stabili la încălzire (45).

HIDROFILIZAREA SUBSTANŢELOR INSOLUBILE ÎN APĂ

„Hidrofilizarea" este curent utilizată în sinteza medicamentelor şi se poate realiza prin introducerea în moleculele substanţelor hidrofobe a unor grupe care conferă moleculei, o dată cu hidrofilia, şi un caracter acid (—COO'), (—OSO$_3$') sau bazic (—NH$_2$). Derivaţii din prima grupă sînt solubili în apă sub formă de săruri alcaline ; cei din a doua grupă sînt solubili ca atare sau sub formă de săruri cu acizii.

În combinaţiile ionogene cu moleculă mare şi ca atare puţin solubile în apă, solubilitatea poate fi influenţată prin formarea de săruri care favorizează tendinţa de hidratare[1].

În ordine crescîndă, ionii de metale influenţează solubilitatea prin transformarea acestor derivaţi în săruri metalice : K $<$ Na $<$ NH$_4$ $<$ Li, pentru ionii monovalenţi ; Mg $<$ Sr $<$ Ca $<$ Ba, pentru ionii bivalenţi (seria lipotropă Hofmeister).

În alegerea ionului metalic se va ţine, deci, seama de diametrul acestuia, capacitatea de fixare a apei fiind invers proporţională cu mărimea ionului.

Alt procedeu de hidrofilizare este cuplarea moleculelor liofobe insolubile, cu zaharuri sau propilenglicoli, cînd solubilitatea moleculei nou-formate este dependentă de raportul care se stabileşte între gruparea hidrofilă şi cea hidrofobă. Este vorba de balanţa hidrofilă-lipofilă (H.L.B.) care caracterizează substanţele de acest tip.

Solubilizarea în aceste cazuri este datorită grupărilor hidroxilice ale zaharurilor (care acţionează hidrofil, ca în cazul glicozidelor) sau al grupării oxigen-eter din molecula polietilenglicolilor, care pot fixa moleculele de apă prin convalenţă. Exemple de astfel de produse sînt citate în literatură ; sulfamide solubilizate cu zaharuri, combinaţii parafinice solubilizate cu polietilenglicoli, combinaţii neionogene cu grupări hidrofile puţin active ca alcoolii superiori, colesterolul, corticosteroizii solubilizate prin cuplare cu polialcooli oxiacizi etc. Din această categorie fac parte derivaţii solubili obţinuţi cu ajutorul acidului succinic sub formă de hemisuccinaţi alcalini ; de exemplu, hemisuccinatul de cortizon şi de sodiu.

FORMAREA IN SITU DE COMPLECŞI SOLUBILI

Există o serie de substanţe hidrofile capabile să se complexeze cu diferite alte substanţe insolubile sau greu solubile. Complecşii realizaţi sînt solubili în apă. Astfel de substanţe sînt : glicerina, oxiacizii polibazici, aminoacizii, aminele, ureea, uretanul, derivaţii pirazolonici, benzoatul şi salicilatul de sodiu etc.

Un exemplu tipic de solubilizare prin formare de complecşi îl constituie solubilizarea oxidului de zinc în soluţia apoasă de complexonă (36).

Literatura este foarte bogată în propuneri de solubilizări prin formarea de complecşi ; vom cita cîteva exemple de astfel de sisteme : derivaţi de trimetilxantină cu salicilaţi (59) benzoaţi, etanolamină, etilendiamină, acid mandelic (69) ; pirazolone cu uretan sau uree ; chinină cu uretan sau antipirină ; camfor cu acid salicilic ; acid benzoic, timol, guaiacol, cresol cu rezorcină ; acizi barbiturici, camfor, esteri ai acidului salicilic cu amide acide (58), dimetiluree[2] ; rutină cu rongalită (57) ; vitamină K cu bisulfit sau fosfat de sodiu ; sulfatiazol cu bisulfit de sodiu ; salicilat de litiu, acid salicilic, urotropină cu piramidon (66) ; acid acetilsalicilic cu glicerofosfat de sodiu (67) ; acid salicilic cu acid boric ; progesteronă, cortizon (17, 18) şi derivaţi barbiturici acizi (18) cu ajutorul derivaţilor de pirazolon de tipul 1, 2, 4,-trimetil, 3-fenil, 5-pirazolon.

DIZOLVAREA PRIN MODIFICAREA pH

Termenul de solubilizare este folosit şi în cazul transformării unor substanţe insolubile în derivaţi solubili. Deşi extinderea noţiunii de solubilizare pentru aceste cazuri este discutabilă, sînt prezentate, în continuare, unele probleme de importanţă majoră pentru practica farmaceutică. Substanţe insolubile cu caracter acid sau alcalin se pot

---

[1] Un exemplu îl constituie acizii graşi, care devin solubili sub formă de săruri, precum şi solubilizările obţinute prin grefarea de radicali de acizi graşi (de exemplu, derivaţii solubili de cloramfenicol) (6).

[2] Gruparea —C = O a unor amide (dimetiluree) este un bun furnizor de electroni pentru substanţe cu pH acid, primitoare de electroni, cum sînt : acizii p-aminobenzoic, hidroxibenzoici, acetilsalicilic, p-aminosalicilic, sorbic, nipaginul (39). Pe acelaşi principiu se bazează utilizarea dimetilsufoxidului ca solvent hidromimetic (42) şi a propilenglicolilor (5).

solubiliza în apă prin transformarea lor în sărurile solubile respective sau sînt înlocuite cu aceste săruri în formulele medicamentelor (fenobarbital sodic, sulfatiazol sodic, amital sodic, PAS-sodic etc.).

Acidul acetilsalicilic se poate solubiliza cu bicarbonat sau citrat de sodiu sau prin transformare în sare calcică ; fenobarbitalul poate fi solubilizat cu hidroxid de sodiu[1] sau bicarbonat de sodiu, primul procedeu fiind preferabil, deoarece soluţia obţinută cu bicarbonat (saturată cu bioxid de carbon) este instabilă, datorită pH scăzut.

În vederea solubilizării sulfatiazolului, este necesară alcalinizarea puternică a mediului pentru a asigura menţinerea în soluţie a substanţei.

În scopul obţinerii unor soluţii cu un pH mai scăzut, se recomandă solubilizarea acestor substanţe în soluţiile sărurilor lor sodice.

Anestezina se poate solubiliza cu acid clorhidric (1 g necesită 50 de picături HCl 10%), dar mediul prea acid este, în unele cazuri, contraindicat[2].

Adrenalina se poate solubiliza cu acid clorhidric sau tartric.

Alcaloizii se utilizează sub forma de clorhidraţi (papaverină, codeină etc.), azotaţi (pilocarpina), sulfaţi (atropină şi chinină).

Pentru solubilizarea tetraciclinelor[3] şi a derivaţilor de fenotiazină, este necesar un pH puternic acid pentru menţinerea lor în soluţie.

Alegerea acidului utilizat pentru solubilizare prezintă, uneori, o importanţă deosebită ; astfel pentru uz oftalmic este preferabilă folosirea clorhidratului de adrenalină mai puţin iritant pentru mucoasa oculară decît tartratul care este însă mai bine tolerat la administrare intramusculară. De asemenea, azotatul de pilocarpină este preferat clorhidratului în medicamentele oftalmice.

Solubilizarea prin modificările pH trebuie aplicată numai în cazurile în care acţiunea terapeutică nu este influenţată. Astfel, de exemplu, acidul salicilic utilizat ca antimicotic sau cheratolitic nu va fi solubilizat prin transformare în salicilat de sodiu[4], de asemenea, hidroxizii de magneziu[5] sau de aluminiu, precum şi carbonaţii şi oxizii respectivi destinaţi tratamentului hiperacidităţii gastrice nu se vor transforma în cloruri sau sulfaţi.

Unele săruri insolubile, subcarbonatul şi subnitratul de bismut (care prin solubilizare devin toxice[6], precum şi unele substanţe destinate a acţiona numai în intestin (benzonaftolul, sulfaguanidina), de asemenea nu se vor solubiliza.

---

[1] Acidul feniletilbarbituric este solubil în apă în proporţie de 107 mg%. Dependent de unii factori, cum ar fi obţinerea *in situ* prin precipitarea cu acid clorhidric din sarea sodică sau încălzirea prealabilă în apă la 100° şi apoi răcită la 20°, solubilitatea se modifică devenind mai mică în primul caz (89 mg%) sau mai mare (117 mg%) în al doilea caz (16). Explicaţia acestui fenomen este legată de modificări fizice structurale.

[2] Pentru solubilizarea anestezinei se poate folosi o soluţie alcoolică de 40% v/v aceasta de asemnea poate prezenta contraindicaţii. Dacă mediul se acidulează uşor, concentraţia alcoolică poate fi redusă.

[3] Cînd modul de administrare o permite, tetraciclinele se pot solubiliza în propilenglicol.

[4] Acidul salicilic îşi păstrează activitatea dacă este solubilizat prin complexare cu acid boric.

[5] Dizolvarea hidroxidului de magneziu prezintă unele particularităţi, viteza de dizolvare fiind dependentă de sarea din care a fost precipitat (sulfat, clorură, azotat) şi de acidul utilizat la solubilizare (azotic, clorhidric, sulfuric). Explicaţia acestui fenomen este legată de mărimea particulelor de hidroxid, de gradul de hidratare a anionilor acidului utilizat la dizolvare şi cantitatea de apă dintre straturi. Cea mai mare viteză de dizolvare o are hidroxidul de magneziu provenit din sulfatul de magneziu, iar la normalitate egală acidul azotic solubilizează cel mai rapid (12).

[6] Pentru acelaşi motiv în loţiunile pentru colorarea părului pe bază de clorură de plumb (acetat de plumb şi clorură de amoniu) nu se va urmări realizarea unui preparat limpede prin înlocuirea clorurii de amoniu cu acetat de amoniu.

Solubilizarea prin modificarea pH ridică şi problema stabilităţii chimice a substanţei îndeosebi în mediul alcalin [de exemplu, fenobarbital (22), PAS, acid acetilsalicilic (3), rutosid (57)] ; de aceea, în scopul protejării substanţei medicamentoase sau pentru a asigura toleranţa la administrare a soluţiei injectabile, se foloseşte ca solubilizant un tampon de borax-acid boric (cloramfenicol), acid salicilic-fosfaţi (riboflavină) sau se înlocuieşte dizolvantul (propilenglicol).

★

Un aspect deosebit al problemei solubilizării îl constituie influenţa exercitată de prezenţa în vehiculul utilizat pentru solubilizare, a unor substanţe minerale.

În unele cazuri, solubilitatea este favorizată ; de exemplu, cafeina se dizolvă de 3,8 ori mai mult în soluţie molară de $NaClO_4$; de asemenea, solubilitatea creşte în prezenţa $K_2S_2O_8$, cînd se pare că se formează un complex (9, 10) ; sulfanilamida se dizolvă mai bine în prezenţa KCl, solubilitatea crescînd cu concentraţia în sare şi în ordinea Br^-, I^-, CNS^- (40, 41).

Dimpotrivă, solubilitatea unor substanţe poate scădea în prezenţa sărurilor minerale, cum este cazul cafeinei sau al acidului benzoic în prezenţa NaCl, K_2SO_4, $K_2S_2O_3$, $Na_2S_2O_3$ (10).

Această micşorare a solubilităţii are implicaţii importante în practica farmaceutică şi este cunoscută sub numele de salefiere. Fenomenul salefierei este utilizat pentru scoaterea din soluţiile apoase a săpunurilor (la fabricarea acestora), a uleiurilor volatile (în vederea unei antrenări eficace cu vapori de apă sau simplă determinare cantitativă cînd intervine şi diferenţa de densitate dintre solvat şi solvent).

În majoritatea cazurilor, însă, este un fenomen nedorit, care are loc ori de cîte ori sînt puse în prezenţă halogenuri alcaline cu săruri solubile de alcaloizi (29).

Această salefiere este considerată ca o incompatibilitate farmaceutică şi este ocolită prin micşorarea sub 5% a concentraţiei halogenurilor (mărirea volumului solventului).

Explicarea acestui fenomen este pusă pe seama competiţiei între moleculele de halogenură şi cele ale solutului faţă de moleculele de apă care conferă hidrofilia acestuia din urmă, deşi nu este exclusă formarea de complecşi insolubili, cum se pare că este cazul în sistemul clorhidrat de papaverină — iodură de potasiu — apă.

Alt aspect al problemei solubilizării este legat de observaţia că în prezenţa substanţelor macromoleculare neionice, capabile să formeze soluţii coloidale vîscoase (tragacanta, pectina, celuloze solubile, polietilenglicoli, polivinilpirolidona, alcoolpolivinilic etc.) solubilitatea unor substanţe creşte. Acest fenomen, explicat prin formarea de complecşi între solut şi agentul de viscozitate se pare că este mai complicat, întrucît această explicaţie nu are o aplicare atît de generală pe cît de general este fenomenul.

Mai important apare aspectul influenţării proprietăţilor fiziochimice şi chiar terapeutice a solutului, la care nu se observă un paralelism între solubilizarea crescută şi acţiunea terapeutică, ci se semnalează, în multe cazuri, o slăbire a acesteia.

Din cele prezentate pînă acum referitor la solubilizare, reiese îndeosebi faptul că, datorită cunoştinţelor actuale privind mecanismele de solubilizare, numărul substanţelor insolubile în apă scade mereu.

Se poate spune, de asemenea, că astăzi se mai folosesc substanţele insolubile în apă numai atunci cînd acest fapt este urmărit intenţionat (acţiune prelungită, acţiune locală etc.).

BIBLIOGRAFIE

1. ANDERSON R. A. — *Aust. J. Pharm.*, 1957, vol. 38, p. 110.
2. BAIN MC. J. W. — *Trans. Farad. Soc.*, 1913, vol. 9, p. 99.
3. BANDELIN F. — *J. Amer. pharm. Ass., sci. Ed.*, 1958, vol. 3, p. 106.
4. BECKETT A. H., ROBINSON A. F. — *Soap Perfumery and Coosmetics*, 1958, vol. 31, p. 454.

5. BEUTTNER W., STEIGER-TRIPPI — *Schweiz. Apoth. Z.*, 1958, vol. 96, p. 293—98 ; 313—322 ; 346—358.
6. PISCARDO A. — *Corriere farmac.*, 1958, vol. 13, p. 59.
7. BOGNARNE LABANCZ KATALIN — *Gyógyszerészet*, 1961, vol. 10, p. 375.
8. BOWEY A. E. — *Aust. J. Pharm.*, 1957, vol. 38, p. 445.
9. BRAŞNIKOVA P. O. — *Farm. Žh. S.S.S.R.-Ucraina*, 1963, vol. 18, nr. 6, p. 37.
10. BRAŞNIKOVA P. O. — *Farm. Žh. S.S.S.R.-Ucraina*, 1963, vol. 18, nr. 6, p. 39.
11. CADORNIGA CARRO — *Il Farmaco*, 1962, vol. 17, p. 646.
12. CHALYI P. P. — *Ukr. Khim., Žh.*, 1965, vol. 31, nr. 7, p. 657.
13. ELLŐ ISTAVAN — *Gyógyszerészet*, 1963, vol. 7, p. 189.
14. ELLŐ I. — *Pharmazie*, 1957, vol. 1, p. 147.
15. ELLŐ I. — *Pharmazie*, 1961, vol. 16, p. 415.
16. ERICKSON S. O. — *Swensk. farm. T.*, 1961, vol. 65, p. 353.
17. ERHARD, KROHS, PÖLNITZ, RUSHIG — *Patent. R.F.G.*, 1955, nr. 932 151.
18. ERHARD G. — *Patent R.F.G.*, 1955, nr. 936 818.
19. FERGUSSON J. — *Proc. Roy. Soc.*, 1939, vol. 127, p. 387.
20. FILIPPETTO ANGELICA — *Corriere farmac.*, 1961, vol. 17, p. 309.
21. FISCHL SIEGFRIED — Patent german, 1956, nr. 954 727.
22. FRËTWURST F. — *Arzneimittel-forsch.*, 1958, vol. 1, p. 52.
23. GUTTMAN D. — *J. pharm. Sci.*, 1961, vol. 4, p. 305.
24. HALL N. A. — *Amer. J. Pharm. Sci. support. publ. Hlth.*, 1960, p. 406.
25. HALL N. A. — *J. Pharm. Sci.*, 1963, vol. 2.
26. HEIN H., BOLZ K. — *D.A.S.*, 1958, nr. 1 037 654.
27. HÜTTENRAUCH R., KLOTZ L. — *Arch. Pharm.*, 1963, vol. 296, nr. 68, p. 145.
28. HUTCHINSON E. — *J. Coll. Sci.*, 1954, vol. 9, p. 191.
29. IONESCU STOIAN şi colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1959, vol. 3, p. 249.
30. IONESCU STOIAN şi colab. — *Rev. Sanit. milit.*, 1961, vol. 1, p. 7.
31. KEDVESSY G., REGDON-KISS — *Pharmazie*, 1963, vol. 18, p. 131.
32. KHAWAM M. N. — *Sci. Pharm.*, 1965, vol. 33, nr. 2, p. 90.
33. KLEVENS H. B. — *J. Amer. Oil Chem., Soc.*, 1949, vol. 126, p. 456.
34. KLEVENS H. B. — *Chem. Revs.*, 1950, p. 479.
35. KOHLSTAEDT, LIEDTKE — *D.R.P.*, 1952, nr. 859 516.
36. KRISTOFOROV B. S. — *Chim. analiz. ţvetn. i redchih. metal*, 1964, p. 139.
37. KÜTTEL D. — *Gyogyszerészet*, 1961, vol. 5, p. 325.
38. KÜTTEL D. — *Acta pharm. hung.*, 1963, vol. 33, p. 37.
39. LACH I. L., RAVEL K., BLANG şi BLANG S.M. — *J. Amer. Pharm. Assoc., sci. Ed.*, 1957, vol. 46, p. 615.
40. LICHOLET N. M. — *Med. Prom. S.S.S.R.*, 1963, vol. 17, p. 528.
41. LICHOLET N. M. — *Farm. Žh. S.S.S.R.-Ucraina*, 1964, vol. 19, nr. 1, p. 52.
42. MARSON L. — *Boll. chim. farm.*, 1963, vol. 2.
43. MASARU AOKI, YOJI IWAYAMA — *J. pharm. Soc. Jap.*, 1959, vol. 79, p. 516.
44. MIKSCHIK E. — *Österr. Apoth. Z.*, 1957, vol. 11, p. 267.
45. MIMA HIROYUKI — *Pharm. Bull.*, 1957, vol. 5, p. 496.
46. MIMA HIROYUKI — *J. pharm. Soc. Jap.*, 1958, vol. 78, p. 381.
47. MIMA H., KATO M. — *J. pharm. Soc. Jap.*, 1961, vol. 81, nr. 1, p. 32.
48. MIMA H., KATO M., IOTUZUKA M. — *J. pharm. Soc. Jap.*, 1961, vol. 81, nr. 1, p. 37.
49. MOSSINI A. — *Boll. chim. farm.*, 1939, vol. 78, p. 482.
50. NOURI M., CRISTENSEN B., BEAL — *J. Amer. pharm. Ass., sci. Ed.*, 1956, vol. 45, nr. 6, p. 370.
51. PANGRAZIO C., VITALI M. — *Il Farmaco*, 1960, vol. 1, p. 34.
52. PANCRAZIO C., VITALI M. — *Il Farmaco*, 1960, vol. 1, p. 96.
53. PARUTA A. — *J. Pharm. Sci.*, 1964, vol. 53, p. 1 252.
54. PHILOPOFF W. — *J. Coll. Sci.*, 1950, vol. 5, p. 169.
55. REGDON-KISS E. — *Pharmazie*, 1963, vol. 18, p. 755.

56. SAVOPOL E. — *Farmacia (Buc.)*, 1966, vol. 14, nr. 1, p. 27.
57. SAKIAMI — Patent japonez, 1954, nr. 1 285.
58. SCHIRM M. — *Arch. Pharm. ref. Ber. pharm. Ges.*, 1954, vol. 287, nr. 59, p. 98.
59. SCHORL V. — *Pharm. Weekbl.* ; 1929, vol. 66, p. 357.
60. SWAFFORD B., NOBLES L. W. — *J. Amer. pharm. Ass., sci. Ed.*, 1955, vol. 16, p. 223.
61. TAKENAKA HIDEO, ITO HAJIME — *Sifu Yakka Daigaku Yiyo*, 1958, vol. 8, p. 43 (ref. *C.A.*, 1959, vol. 10, p. 9 572).
62. TAUBER W. — *Seifen, Öle, Fette, Wachse*, 1955, vol. 81, p. 463.
63. VALKO E., EPSTEIN M. B. — Al doilea congres internațional privind substanțele tensioactive, 1963, vol. 1, p. 334.
64. WARNICKE E. A. — *Arzneimittel-forsch.*, 1953, vol. 3, p. 187.
65. ZIMA OTTO, SCHARRF G. — Patent D.A.S., 1955, nr. 1 008 869 ; 1967.
66. * * * — *D.R.P.*, 462 128/29.
67. * * * — *D.A.S.*, 1965, 1 197 193.
68. * * * — *D.R.P.*, 1953, 876 308 ; *C. Z.*, 1958, 7 626.
69. * * * — *D.R.P.*, 1942, 712 511 ; *C. Z.*, 1942, 848.

Articol intrat în redacție la 14.IV.1966.

Indicele de clasificare : 615—015.24

FARMACIA
vol. XIV, nr. 8, anul 1966

Forme medicamentoase cu săruri de calciu și fosfor destinate terapeuticii infantile perorale

IV. Granulate expandate cu săruri de calciu și fosfor

V. CIOCĂNELEA, OTILIA BUGNARIU, VIORICA FILIPAȘ, AURELIA RUBSAIDAC, ADRIANA POPOVICI, I. TOMOIOAGĂ, I. MARTON, IULIANA ȚÎRLEA, O. POP

Rolul multilateral al calciului în organism, importanța lui în tratamentul rahitismului, osteomalaciilor, tetaniei calciprive în hemoragii sau ca antialergic menține în atenția farmacistului preocuparea de a-l elabora, sub diferite forme farmaceutice, care să prezinte un efect terapeutic maxim. Gustul dezagreabil al sărurilor de calciu, care este cu atît mai pronunțat, cu cît acestea sînt mai solubile și într-o concentrație mai mare, ridică dificultăți la administrare, mai ales la copii.

În lucrarea de față ne-am propus să elaborăm o formă farmaceutică destinată unui tratament profilactic și de întreținere, care prin calități organoleptice îmbunătățite, să atenueze bolnavului impresia că consumă un medicament dezagreabil.

Experiența cîștigată o dată cu elaborarea și studiul asupra grunulatelor expandate cu vitamina C (7) ne-au orientat să experimentăm granulatele expandate ca suport pentru sărurile de calciu și fosfor.

În elaborarea acestor forme farmaceutice s-a ținut seama de următoarele criterii și condiții :

— necesarul zilnic de calciu elementar aproximativ 1 g pentru copii (1) ;
— raportul Ca/P aproximativ 1,5 (1,2) ;
— o asimilare bună (2) ;
— o toleranță bună ;
— proporția dintre substanțele medicamentoase și suport să fie astfel aleasă, încît să rezulte un preparat cu un gust plăcut față de un volum minim de granulate expandate ;
— repartizarea în mod uniform a sării de Ca și P pe granulate expandate ;
— aspect plăcut ;
— conservare bună.

Principala condiție, căreia i s-au subordonat celelalte, a fost aceea de a imprima preparatului un gust bun, plăcut care să mascheze gustul neplăcut al calciului, acesta fiind, de altfel, și obiectivul principal al studiului de față.

Sărurile de calciu şi fosfor, potrivit scopului urmărit şi cu care s-a lucrat, au fost : gluconatul de calciu cu 9% Ca elementar şi glicerofosfatul de calciu cu 17% calciu şi 15% fosfor (Ca/P=1,13).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

S-au elaborat patru sorturi de preparate, după următoarele formule, care diferă între ele prin proporţia, felul sărurilor de calciu şi cantitatea de granulate expandate folosite ca suport.

Tabelul I

Ingrediente (%)	Preparatul 1	Preparatul 2	Preparatul 3	Preparatul 4
Calciu gluconic	10	20	4	8
Calciu glicerofosforic	—	—	6	12
Orez expandat	24	20	24	20
Zaharoză	64	58	64	58
Acid citric	2	2	2	2
Aromatizant	*q.s.*	*q.s.*	*q.s.*	*q.s.*

Motivele pentru care dintre sărurile de calciu au fost preferate gluconatul şi glicerofosfatul de calciu au fost faptul că aceste săruri sînt apreciate ca cele mai resorbabile dintre sărurile cu solubilitate relativ mică (3,5) ; totodată solubilitatea lor mică în apă corespunde, neinfluenţînd în mod apreciabil gustul preparatului. Fiind stabile fizico-chimic, nu creează probleme nici în privinţa conservabilităţii preparatelor, nici în privinţa procesului tehnologic. În ceea ce priveşte resorbţia şi asimilarea calciului în organism, este cunoscut faptul că pH acid al tractului digestiv le influenţează în mod favorabil ; hipoaciditatea sau anaciditatea tind să reducă aceste procese. Acidul citric, adăugat preparatelor cu rol de corijent de gust, dar mai ales ca acidifiant gastric influenţează pozitiv resorbţia şi asimilarea calciului, fiind unul dintre factorii determinanţi ; în prezenţa şi cu participarea sa, sînt posibile „mişcările“ calciului în organism (1, 2). Asocierea calciului cu hidraţi de carbon, cum sînt zaharoza, amidonul, dextrinizant şi hidrolizat (ultimele rezultate în cadrul procesului de expandare al sîmburelui cerealier), favorizează, de asemenea, resorbţia, în special la nivelul intestinului, compensînd, prin aceasta, eventuale pierderi de medicament, datorită unei acidităţi gastrice insuficiente (6).

În cazul granulatelor expandate cu săruri de calciu şi fosfor, pentru repartizarea cît mai uniformă a acestora pe întreaga suprafaţă a suportului, s-a folosit procedeul de pulverizare a sărurilor aduse la un grad avansat de fineţe (sita nr. VII-VIII), o dată cu primele porţiuni de sirop concentrat (80%) folosit pentru drajefiere. În acest fel se evită pierderi de substanţe pe pereţii cazanului de drajefiere.

Stabilitatea chimică a sărurilor de calciu folosite, precum şi solubilitatea lor redusă şi, ca o consecinţă, gustul lor slab amar (3,5), corectat, în primul rînd, de suportul pe care sînt grefate şi totodată de zahăr, acid citric şi aromatizant, conferă preparatelor o bună conservare, un gust plăcut, agreabil.

Controlul complexonometric asupra conţinutului în calciu (4) demonstrează pierderile neglijabile înregistrate în decursul procesului tehnologic (tabelul II).

Tabelul II

Concentraţia calciului la 100 g preparat

Nr. sortului	Felul preparatului	Concentraţia teoretică de Ca elementar la 100 g preparat	Concentraţia de Ca elementar găsit prin dozare la 100 g preparat
1	Ca gluconic 10%	0,90	0,89
2	Ca gluconic 20%	1,80	1,80
3	Ca gluconic 4% Ca glicerofosfat 6%	0,36 +1,02=1,38	1,39
4	Ca gluconic 8% Ca glicerofosfat 12%	0,72−2,04=2,76	2,78

În tabelul III este redat, față de fiecare sort elaborat de noi, dozajul terapeutic zilnic, exprimat în calciu elementar, fosfor elementar, raportul Ca/P, precum și gustul preparatelor.

Tabelul III

Aprecieri cu privire la dozajul terapeutic zilnic și gustul în sorturile elaborate în funcție de conținutul % în Ca, × P. raportul Ca/P

Felul preparatului	Sortul 1	Sortul 2	Sortul 3	Sortul 4
Ca elementar (în 100 g preparat)	0,90	1,80	1,38	2,76
P elementar (în 100 g preparat)	—	—	0,90	1,80
Raportul Ca/P	—	—	1,53	1,53
Cantități de preparare în care se găsesc 0,80—1 g Ca element	80—100 g	50 g	50—70 g	25—30 g
Gustul preparatului	Foarte bun	Gust medicamentos pronunțat	Bun	Ușor amar medicamentos

Urmărind tabelul III, se poate aprecia că sorturile 1 și 3 se pretează foarte bine unui consum larg cu scop profilactic. Necesarul zilnic în doză curativă fiind cuprins între 50 și 100 g preparat, acestea nu se pretează administrării copiilor mici și sugarilor, care nu pot consuma cantități atît de mari ; sorturile 1 și 3 sînt corespunzătoare copiilor peste 5 ani. Acestea se pot consuma ca atare sau sub forma unui gel obținut prin amestecarea cu puțin lapte, ceai etc. Aportului de Ca, P i se mai adaugă și valoarea nutritivă a hidraților de carbon. Copiilor sub 5 ani și sugarilor mari le corespund mai bine preparatele mai concentrate (2 și 4), care, consumate preferabil în gel, își atenuează gustul medicamentos, predominînd cel al suportului de cereală expandată. Cu un adaos de 5% cacao, sorturile 2 și 4 devin cu mult mai agreabile în ceea ce privește gustul și aspectul.

Pentru a aprecia calitatea noilor preparate, s-au determinat comparativ cu granulatele de gluconat de calciu, 50% preparate industrial, timpul de desfacere ; granulatele expandate cu săruri de calciu s-au desfăcut în 2 minute, pe cînd cele cu gluconat de calciu în 5 minute.

În comparație cu formele obișnuite de granulate de gluconat de calciu, care sînt neplăcute la gust și care cu timpul se întăresc, devenind foarte greu de sfărîmat între dinți, dacă se folosesc ca atare, granulatele expandate cu săruri de calciu, pe lîngă un gust plăcut, își mențin consistența, neîntărindu-se în timp.

S-a urmărit conservarea lor, în funcție de felul ambalajului și locul de păstrare și s-a constatat că cel mai bine se păstrează în ambalaj constituit din pungă de polietilen și la loc uscat.

CONCLUZII

1. S-a elaborat un nou preparat cu săruri de calciu-fosfor sub formă de granulate expandate.

2. S-a pus la punct procesul tehnologic de obținere, care constă în etalarea prin pulverizare pe suprafața sîmburilor expandați a substanțelor medicamentoase la începutul operației de drajefiere.

3. Granulatele expandate sînt forme medicamentoase cu săruri de calciu-fosfor, ușor de administrat, comparativ cu celelalte forme galenice lichide sau solide ale acestor săruri, prin gustul și aspectul plăcut ; se pot transforma prin amestecare cu apă, ceai, lapte într-o dispersie de consistența unui gel foarte plăcut la gust.

Preparatele cu o concentraţie de 10% săruri de Ca, P abia amintesc un gust medicamentos, ceea ce permite folosirea lor fără nici o dificultate, în cantităţi necesare dozajului terapeutic zilnic.

Preparatele cu o concentraţie de 20%, din care sînt necesare, în acelaşi scop, jumătate din cantităţile folosite din formele diluate, sînt bune la gust, prin adaos de 5% cacao.

4. Unul din principalele obiective ale lucrării a fost gustul bun al preparatelor : din acest punct de vedere preparatele 1 cu 10% gluconat de calciu şi 3 cu 10% amestec de gluconat şi glicerofosfat de calciu (Ca/P=1,5) sînt cele mai corespunzătoare, deşi sînt relativ diluate.

5. Aceste forme de granulate expandate pot fi indicate în tratamentele de durată cu soluţii de clorură de calciu administrate peroral pentru alternare.

6. Toleranţa acestor preparate este bună, aşa cum rezultă din experimentarea clinică.

BIBLIOGRAFIE

1. RUSESCU A. D. şi colab. — Terapeutica infantilă, Ed. medicală, Bucureşti, 1963, p. 503, 510.
2. SORU E. — Biochimie medicală, Ed. medicală, Bucureşti, 1963, vol. II, p. 1 556, 1 342.
3. LEBEAU P., JANOT — Traité de pharmacie chimique, Paris, 1959.
4. ZUGRĂVEANU P. — *Rev. Chim. (Buc.)*, 1961, p. 86.
5. GHIOSA L. şi colab. — Formular terapeutic, Ed. medicală, Bucureşti, 1956.
6. BEST, TAYLOR — Bazele fiziologice ale practicii medicale (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1958.
7. CIOCĂNELEA V. şi colab. — Granulate expandate cu vitamină C (lucrare în curs de publicare).

Articol intrat în redacţie la 15.X.1965.

Indicele de clasificare : 615.739.12—053.2

FARMACIA
vol. XIV, nr. 8, anul 1966

Experimentări privind folosirea în receptură a unui nou spasmolitic ca înlocuitor al papaverinei

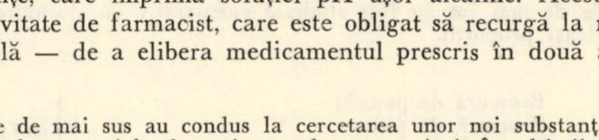
I. CRUCEANU, E. SAVOPOL, DESPINA ŞERBĂNESCU

Lucrare efectuată la Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice

Papaverina este reprezentantul principal al substanţelor spasmolitice cu acţiune directă asupra musculaturii netede. Datorită indicaţiilor sale terapeutice importante, acest alcaloid al opiului, descoperit încă din anul 1848, este şi astăzi încă una din substanţele medicamentoase cel mai des folosite. Intr-adevăr, clorhidratul de papaverină face parte din compoziţia unui mare număr de preparate industriale, dar este prescris pe scară întinsă mai des în formule magistrale. Totuşi această substanţă prezintă unele inconveniente, atît din punct de vedere terapeutic, cît mai ales din punct de vedere farmaceutic.

Astfel, unele fenomene secundare ale papaverinei, cum ar fi cele asupra conducerii impulsurilor cordului de tip bradicardic, îngrădesc, uneori, indicaţiile sale. Dar mai importante sînt inconvenientele pe care le prezintă această substanţă în receptură, cînd este asociată cu alte substanţe medicamentoase. Sînt bine cunoscute incompatibilităţile clorhidratului de papaverină, cînd se prescrie în soluţii alături de sărurile de sodiu ale barbituricelor sau alături de bromuri şi ioduri, cînd are loc ieşirea din soluţie a papaverinei-bază, respectiv salifierea clorhidratului de papaverină. Papaverina-bază precipită, de asemenea, şi în prezenţa altor substanţe, care imprimă soluţiei pH uşor alcaline. Aceste incompatibilităţi nu pot fi evitate de farmacist, care este obligat să recurgă la rezolvarea — puţin recomandabilă — de a elibera medicamentul prescris în două ambalaje sau forme diferite.

Considerentele de mai sus au condus la cercetarea unor noi substanţe spasmolitice, care să nu prezinte dezavantajele de mai sus ale papaverinei. În ultimii ani, literatura de specialitate recomandă, în acest scop, acamilofenina, cunoscută sub numele comercial de Avacan R[1]. Din punct de vedere chimic, este diclorhidrat al esterului izoamilic al acidului α/N-(β-dietilaminoetil) α-amino-fenilacetic.



substanţă cristalină, albă, fără miros, cu gust amărui, uşor solubilă în apă şi alcool, practic insolubilă în eter şi cloroform.

R[1] = Nume depus al firmei Asta-Werke, Brackwede, R.F.G.

Din punct de vedere farmacodinamic, substanţa are acţiune anticolinergică sau parasimpaticolitică şi acţiune miotropă, întrunind, astfel, componentele de acţiune ale atropinei şi papaverinei în acelaşi timp. În ceea ce priveşte intensitatea acestor acţiuni, cea miotropă este egală cu cea a papaverinei, pe cînd cea anticolinergică este de 1:7 din cea a atropinei. Doze de Avacan egale cu cele obişnuite de papaverină au acţiunea spasmolitică egală cu a acesteia, concomitent cu acţiunea atropinei, corespunzătoare raportului amintit mai sus. Ţinînd seama că dozele de Avacan administrate sînt de 25—50 ori mai mari decît cele de atropină, acţiunea anticolinergică este deosebit de marcantă. Într-adevăr produsul s-a dovedit a avea importante indicaţii în stări spastice ale coronarelor, în insuficienţa coronariană, hipertonia esenţială, ulcer gastric şi duodenal, colecistită acută şi cronică, pancreatită, colici renale, migrene, astm bronşic şi distonii vegetative (1, 2, 3, 4). În acelaşi timp, substanţa nu prezintă efectele secundare ale atropinei şi nici pe cele ale papaverinei.

Toxicitatea substanţei este neînsemnată, $D.L._{50}$ reprezentînd 760 mg/kg animal pe cale orală, 360,0 mg/kg pe cale intramusculară şi 40,0 mg/kg pe care intravenoasă. Ţinînd seamă de faptul că *dozele terapeutice reprezintă* 50 mg pe cale orală, 40 mg pe cale intramusculară şi 20 mg pe cale intravenoasă, rezultă un coeficient terapeutic deosebit de favorabil.

Toleranţa locală a Avacanului este foarte bună, astfel că substanţa se pretează şi la administrarea parenterală.

Studiul toxicităţii cronice al substanţei a dovedit că acesta nu produce nici un fel de leziuni histologice pe organe şi nici modificări asupra sîngelui şi metabolismului.

Pentru receptură prezintă mare interes faptul că acest spasmolitic sintetic este foarte uşor solubil în apă şi nu precipită nici în mediu slab alcalin (pH = 7,5).

Astfel, W. Awe şi I. Reinecke (5) au rezolvat cu succes incompatibilitatea existentă la prepararea unei mixturi antihipertonice care conţinea papaverină alături de iodură de potasiu, bromură de sodiu şi bicarbonat de sodiu, folosind Avacan în locul papaverinei, cînd au obţinut soluţii stabile timp de 1½ an.

Într-o altă lucrare, aceiaşi autori (6) recomandă folosirea Avacanului în locul papaverinei, concomitent cu ajustarea pH spre zona neutră din amestecuri cu teofilină acetat de sodiu, care sînt nestabile, din cauza precipitării papaverinei şi a teofilinei-bază.

G. Ernst (7) a efectuat cercetări comparative cu soluţii de Avacan şi de papaverină în diverse concentraţii, în care a dizolvat diverse substanţe medicamentoase în proporţii diferite, ajungînd la concluzia că în prezenţa multor substanţe cu care papaverina provoca precipitări, soluţiile cu Avacan erau stabile timp de 3 săptămîni la temperatura camerei.

Conduşi de considerentele de mai sus, precum şi de faptul că papaverina este prescrisă pe o scară largă în receptură în ţara noastră, prezentînd frecvente incompatibilităţi cu componentele asociate, ne-am propus să cercetăm posibilităţile de înlocuirea ei cu acamilofenină în formule magistrale, în scopul evitării incompatibilităţilor.

Luînd în studiu soluţii medicamentoase compuse, frecvent utilizate în practică, care din cauza prezenţei papaverinei nu pot fi eliberate într-o formă farmaceutică corespunzătoare, am reuşit să obţinem preparate stabile în cazul unui număr de 10 formule magistrale prin înlocuirea papaverinei cu Avacan în cantităţi egale.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Formulele de mai jos au fost studiate comparativ cu clorhidrat de papaverină şi Avacan în aceleaşi proporţii.

1.

Bromură de potasiu		aa 7 g
Bromură de sodiu		
Bromură de amoniu		
Clorhidrat de papaverină		0,60 g
Apă	la	200 g

În această prescripţie are loc imediat după preparare precipitarea papaverinei prin salifiere, proporţia de bromuri fiind foarte mare. Prelucrarea sub fomă de suspensii nu este indicată din cauza dozei mari de papaverină.

Înlocuind alcaloidul cu Avacan în proporţii egale, s-a obţinut un preparat complet limpede, timp de 3 săptămîni.

2.

Iodură de potasiu		5 g
Clorhidrat de papaverină		0,30 g
Apă	la	100 g

Soluţia precipită imediat după preparare, datorită salifierii papaverinei, iar după 24 de ore se depun cristale galbene pe pereţii flaconului. Folosind Avacan în loc de papaverină şi aducînd soluţia la pH = 6,5, cu cantitate neînsemnată de bicarbonat de sodiu (0,06 g), se obţine o soluţie limpede şi incoloră stabilă şi după 2 luni.

3.

Iodură de potasiu		2 g
Benzoat de sodiu		2 g
Clorhidrat de papaverină		0,30 g
Clorhidrat de codeină		0,15 g
Cafeină şi benzoat de sodiu		1 g
Sirop de tiocol		60 g
Apă	la	200 g

În acest amestec precipită papaverina-bază imediat după preparare, din cauza alcalinităţii benzoatului de sodiu şi a cafeinei-benzoat de sodiu. Înlocuind clorhidratul de papaverină cu Avacan, se obţine o soluţie limpede, stabilă şi după două săptămîni.

4.

Clorură de calciu		10 g
Clorhidrat de papaverină		0,40 g
Zaharină		4 comprimate
Apă	la	100 g

În acest amestec, după 24 de ore de la preparare se depun cristale aciculare de papaverină, din cauza salifierii. Prin înlocuirea papaverinei cu Avacan, soluţia se menţine limpede şi după 1 lună.

5.

Clorhidrat de papaverină	0,60 g
Luminal	0,70 g
Codeină	0,30 g
Mentol	0,10 g
Tra de valeriană eterată	30 g

Cunoscînd că papaverina nu se dizolvă în tinctura de valeriană eterată, prescripţia nu s-ar putea executa decît prin înlocuirea tincturii de valeriană eterată cu tinctură de valeriană simplă, modificînd astfel acţiunea terapeutică a preparatului. Avacanul, fiind solubil în tinctura eterată, se pretează foarte bine la prepararea prescripţiei, dînd un produs care se menţine limpede şi după 3 săptămîni.

6.

Luminal sodic	0,30 g
Clorhidrat de papaverină	0,30 g
Apă la	200 g

Această formulă nu se poate executa, din cauza incompatibilităţii dintre luminalul sodic şi clorhidratul de papaverină.

Avacanul rămîne în soluţie în pH slab alcalin creat de luminalul sodic şi prin folosirea lui în locul papaverinei am obţinut soluţii limpezi şi după 3 săptămîni.

7

Luminal sodic		0,30 g
Clorhidrat de papaverină		0,30 g
Nitrit de sodiu		0,30 g
Apă	la	100 g

Prescripţia prezintă o dublă incompatibilitate şi anume, între luminalul sodic şi clorhidratul de papaverină, pe de o parte, şi între acesta din urmă şi nitritul de sodiu, pe de altă parte. Înlocuind clorhidratul de papaverină cu Avacan, preparatul rămîne limpede şi incolor şi după 3 săptămîni.

8.

Bromură de calciu	5 g
Clorhidrat de papaverină	0,25 g
Anestezină	1 g
Tinctură de valeriană	3 g
Sirop simplu	25 g
Apă la	150 g

În această formulă are loc precipitarea papaverinei datorită salifierii. Am obținut o soluție limpede și stabilă, timp de 14 zile, înlocuind clorhidratul de papaverină cu Avacan și lucrînd în felul următor : se dizolvă anestezină în 100 ml apă la cald, acidulînd cu 3 ml HCl 10%; se adaugă Avacanul și clorura de calciu, apoi tinctura de valeriană și siropul simplu și se completează cu apă la 150 g.

9

Eufilină	1,5 g
Clorhidrat de papaverină	0,30 g
Apă la	100 g

Mediul alcalin creat de eufilină precipită papaverina-bază. Folosind Avacan în loc de clorhidrat de papaverină, se obține un preparat stabil timp de 2 săptămîni.

10.

Polibromură	15 g
Clorhidrat de papaverină	1 g
Sirop de Tolu	20 g
Sirop de cloralhidrat	20 g
Sirop de codeină	20 g
Apă de tei la	300 g

În această formulă are loc salifierea papaverinei din soluție imediat după preparare. Introducînd Avacan în locul clorhidratului de papaverină se obține o soluție limpede, foarte ușor colorată după 10 zile.

CONCLUZII

S-au studiat 10 prescripții magistrale des întîlnite în practică, care prezentau incompatibilități datorită prezenței clorhidratului de papaverină alături de alte componente. Folosind spasmoliticul de sinteză acamilofenină, cunoscut sub denumirea comercială de Avacan, am obținut, în toate cazurile, preparate limpezi și stabile, de la 10 zile la 3 săptămîni, în care timp medicamentul este consumat. Datorită avantajului pe care îl prezintă Avacanul și din punct de vedere terapeutic, recomandăm introducerea sa în terapeutică și aprovizionarea farmaciilor cu această substanță.

Studiile noastre continuă pentru găsirea aplicabilității Avacanului și la alte forme magistrale.

BIBLIOGRAFIE

1. KRÜGER H., KRRENTZ G. — *Arztl. Wschr.*, 1951, vol. 6, nr. 10, p. 232.
2. BEYER H. — *Münch. med. Wschr.*, 1952, vol. 94, p. 22.
3. DEHEN K. — *Arztl. Wschr.*, 1953, nr. 8, p. 15.
4. HASSELBACHER K. — *Arztl. Forsch.*, 1959, vol. 13, nr. 2.
5. AWE W., REINECKE I. — *Apoth. Z.*, 1953, nr. 5, p. 102 (ref. *C. Z.*, 1956, p. 10 545).
6. AWE W., REINECKE I. — *Pharm. Z.*, 1955, vol. 10, nr. 11, p. 91.
7. ERNST G. — *Dtsch. Apoth. Z.*, 1956, vol. 96, p. 792.

Articol intrat în redacție la 5.V.1966.

Indicele de clasificare : 615.782

GLYKOSIDE (GLICOZIZI)

Editura J. Cramer, Lehre, 1966

În cadrul ediției a V-a a colecției „Die Rohstoffe des Pfanzenreichz" a lui Julius von Wiesner (editată de Constantin von Regel), a apărut, în acest an, partea a 5-a, intitulată „Glicozizi", întocmită de L. Zechnel din Graz.

Într-un număr de 270 de pagini sînt prezentați glicozizii vegetali, grupați după constituția lor chimică.

După o introducere cuprinzînd generalități asupra acestor substanțe, se trece la partea specială, începînd cu cei mai simpli glicozizi alifatici și aromatici și cei cu grupare carboxilică. În ordinea de prezentare a compușilor se ține seamă de structura lor chimică. La descrierea compușilor individuali este dată denumirea chimică, formula structurală și brută, constante fizice, comportarea chimică și plantele care îi conțin. Urmează glicozizii cu structură lactonică (derivați de cumarină), stilbenică (raponticina) și de lignan (Podophylum).

În subcapitolele privind glicozizii cianogenetici, glicozizii liberatori de izotiocianat (Senföl) și cei sterinici, după o introducere cuprinzînd generalități, se trece la modul lor de obținere, la cercetarea calitativă și cantitativă, acțiunea, însemnătatea biologică, precum și prezentarea individuală a glicozizilor din fiecare grupă. În cadrul glicozizilor sterinici sînt tratate cardenolidele și bufadienolidele. Cartea se încheie cu glicozizi esteri, fitosteroline și glicozizi cu structură necunoscută.

La sfîrșit se află un index alfabetic al plantelor și un alt index al glicozizilor.

Cartea, scrisă într-un stil clar și concis, reprezintă o monografie bine întocmită, avînd la bază o bogată bibliografie și prezintă un interes deosebit pentru științele farmaceutice.

I. Popa

HANDBUCH DER KOLORIMETRIE (MANUAL DE COLORIMETRIE)

Bohumil Kakác, Zdenek J. Vejdelek

Vol. III, partea I : colorimetria în biologie, biochimie și medicină,
Ed. Gustav Fischer, Jena, 1966

După apariția primului volum, în 1962 („Introducere în colorimetrie și aplicațiile în domeniul alcaloizilor, glicozizilor și agliconilor, produși vegetali și antibiotice"), și a volumului II, în 1963 („Compuși de sinteză, preparate organice, steroizi și resturi acide anorganice"), tot în editura Gastav Fischer a apărut, în acest an (1966), cel de-al treilea volum, care se referă la aplicațiile celorimetriei în biologie, biochimie și medicină, avînd un număr total de 857 pagini.

Partea I a volumului III cuprinde determinări colorimetrice de substanțe organice, grupate în 4 capitole mari.

Capitolul I (6—272) : „Amino-acizi, proteine și peptide". Sînt cuprinși amino-acizii cu importanță biochimică, metodele de dozare directe și indirecte, reactivii cei mai indicați și critica metodelor respective. De asemenea, sînt descrise separări de amino-acizi, condițiile de lucru, precum și specificitatea unor reacții chimice.

Pentru proteine şi peptide sînt indicate metodele generale colorimetrice, reactivii şi unele metode speciale de cercetare.

Capitolul al II-lea (p. 273—508) se referă la determinarea cantitativă a glucidelor, zaharuri reducătoare, mono- şi polizaharide şi combinaţii ale acestora cu acizi nucleinici şi glicoproteide.

Capitolul al III-lea (p. 509—666) cuprinde sterine şi steroide cu importanţă biochimică, colesterol şi subcapitolele estrogene, androgene, gestogene şi corticosteroide.

Capitolul al IV-lea (p. 667—857) se referă la combinaţii cu interes biologic, grupate pe clase de compuşi conţinînd C-H-O, C-H-N, C-H-N-O şi C-H-N-O-(X) şi cuprinde ca substanţe mai importante acetaldehida, acidul formic, acidul lactic, compuşi cetonici, cetoacizi, histamina, indolul, ureea, acidul uric, acidul hipuric, indicanul etc.

Indexul respectiv al denumirilor substanţelor şi al autorilor va apărea în partea a doua a volumului III.

Prin bogatul său conţinut, manualul constituie un preţios îndrumător pentru cei care lucrează în laboratoarele de control al medicamentului şi în laboratoare clinice.

I. Popa

PROPRIETĂȚILE ȘI ÎNTREBUINȚAREA FILTRELOR CU MEMBRANĂ ÎN FARMACIE, **Miroslav Vostatek** și colab., Gyógyszerészet, 1965, nr. 5, p. 184

Filtrele cu membrană, denumite și ultrafiltre, cîștigă un rol din ce în ce mai mare în domeniul tehnologiei. Ele reprezintă sisteme tridimensionale microporoase, obținute din soluțiile coloidale de nitroceluloză sau derivații acesteia prin gelificare și uscare. Ele au formă cilindrică cu diametre variind între 24 și 100 mm, cu diametrul porilor între 0,1 și 5 μ. Finețea porilor permite filtrarea unor particule solide foarte fin dispersate în lichide sau în gaze și se pretează pentru aplicarea în virusologie, bacteriologie, sterilizarea medicamentelor, controlul aerosolilor industriali, controlul microbiologic al alimentelor. Materialul este foarte rezistent la acțiunea multor agenți chimici (solvenți organici, acizi, baze), fiind atacat numai de hidroxizii alcalini concentrați și de acizii sulfuric, azotic și acetic concentrați. El rezistă, de asemenea, la temperaturi pînă la 120°, cum permite sterilizarea filtrelor.

Autorii descriu experiențele efectuate cu ultrafiltre de origine cehoslovacă, indicînd rezultatele favorabile la sterilizarea unei soluții de amidopirină 1% infectate cu *Esch. coli* și *Ps. aeruginosa* și la depirogenizarea unor perfuzii. Ultrafiltrele sînt indiferente față de substanțele medicamentoase, nu influențează pH, culoarea și compoziția chimică a soluțiilor injectabile și nu cedează substanța organică a materialului filtrant. Ele se pretează și la sterilizarea serurilor și vaccinurilor, a soluțiilor de enzime, de antibiotice, de aminoacizi, de zaharuri etc. Soluțiile oftalmice pot fi, de asemenea, sterilizate cu ele.

I. Cruceanu

LIOFILIZAREA APLICATĂ LA FABRICAREA MEDICAMENTELOR, **Béla Spergely, Nagy Géza Takács**, Gyógyszerészet, 1965, nr. 5, p. 161

Autorii prezintă o privire de ansamblu asupra folosirii liofilizării la fabricarea medicamentelor. Se descrie, amănunțit, prepararea medicamentelor injectabile prin această metodă, relevînd tendința de a se utiliza cît mai puțin substanțe ajutătoare la această formă farmaceutică, în scopul de a feri organismul de acțiunea acestor substanțe a căror toxicitate nu poate fi evaluată suficient în cazul unei administrări cronice. Prin prepararea extemporanee a soluțiilor din produsele liofilizate, adaosul acestor substanțe nu mai este necesar. Produsele liofilizate sînt în același timp mai stabile față de influența factorilor fizici și chimici decît soluțiile apoase respective. Din acest motiv, autorii consideră că în viitor majoritatea preparatelor injectabile vor fi realizate prin liofilizare, care au o stabilitate perfectă în limita temperaturilor de —20° și +50°. Metoda liofilizării se pretează și la prepararea altor forme farmaceutice, cum ar fi supozitoarele și globulele vaginale, precum și la uscarea drogurilor vegetale.

În acest scop masa de supozitoare lipsită de excipientul gras este turnată cu emulsie sau suspensie în formele obișnuite, care sînt răcite puternic ; preparatele scoase din formă sînt apoi uscate prin liofilizare.

Supozitoarele și globulele astfel obținute acționează mai repede și mai sigur decît cele preparate prin metodele clasice și sînt stabile chiar și în regiunile tropicale. Foile de digitală uscate prin liofilizare s-au dovedit a fi mai bogate în glicozizi cu 31,5%.

În articol sînt redate schițele aparatelor de liofilizat industriale și de laborator și se descriu amănunțit metodele de lucru.

I. Cruceanu

CONSIDERAŢII ACTUALE ASUPRA ROLULUI EMULGATORILOR, **Geza Regdon**, Gyógyszerészet, 1965, vol. IX, nr. 5, p. 178

Autorul descrie avantajele folosirii emulgatorilor, mecanismul de acţiune, procesele fizico-chimice la interfeţe. De asemenea, indică clasificarea emulgatorilor folosiţi în tehnica farmaceutică, accentuînd importanţa substanţelor tensioactive folosite ca emulgatori.

După definiţia emulsiilor, se relevă rolul important al emulgatorilor care formează cea de-a treia fază absolut necesară pentru obţinerea unei emulsii stabile. Condiţiile pe care trebuie să le îndeplinească un emulgator sînt următoarele: să aibă acţiune maximă de emulgare în proporţie de 1—5% ; să emulsioneze orice fază uleioasă (grăsimi, hidrocarburi şi uleiuri volatile) ; să aibă o conservabilitate bună, fără să-şi piardă capacitatea de emulsionare sub acţiunea tempraturii, a luminii şi a umidităţii ; să producă emulsii stabile, formate din particule fine, fie prin operaţii manuale, fie mecanizate ; să asigure vîscozitatea corespunzătoare a fazei externe, împiedicînd smîntînirea, nici în stare solidă, nici în soluţie, să fie rezistent la acţiunea fermenţilor şi a ciupercilor, să nu aibă gust neplăcut şi, în fine, să fie ieftin şi uşor accesibil.

Mărimea particulelor într-o emulsie stabilă este cuprinsă între 5 şi 50 μ, iar numărul lor suportat la 1 g emulsie reprezintă 20—50 miliarde la emulsiile preparate manual şi 50—100 miliarde la cele obţinute prin mijloace mecanice.

După descrierea scopului emulsionării se discută pe larg mecanismul de acţiune al emulgatorilor, tensiunea superficială, teoria filmului de adsorbţie, teoria penei, precum şi teoria filmelor pelicule.

Interesantă este clasificarea emulgatorilor expusă în articol, care se bazează pe criteriile solubilităţii, ale modului de aplicare, ale proprietăţilor coloidale şi ale încărcăturii electrice. Din punctul de vedere al solubilităţii, emulgatorii pot fi hidrofili (hipofobi) şi hidrofobi (lipofili), după cum sînt solubile sau mai solubile în apă sau în ulei. O a treia grupă de emulgatori din această categorie o reprezintă emulgatorii insolubili atît în apă, cît şi în ulei.

În funcţie de modul de administrare, emulgatorii pot fi destinaţi uzului intern sau celui extern. Din punctul de vedere al proprietăţilor coloidale, emulgatorii pot fi : micromoleculari, ionici şi coloizi. Aici se amintesc aşa-numitele „emulsii transparente", care se formează în sistemele apă + ulei volatil + tensioactiv, cînd uleiul volatil se solubilizează.

În funcţie de sarcina electrică, se pot distinge emulgatori aminoactivi, cationactivi, neionici şi amfoteri.

Emulgatorii aminoactivi sînt cei la care proprietăţile tensioactive, respectiv emulgatoare, sînt legate de porţiunea anionică a compusului. Acestui grup aparţin săpunurile, care, la rîndul lor, pot fi săpunuri monovalente (alcaline) [stearatul de sodiu (emulgator O/A)] ; săpunuri plurivalente (metalice), ca, de exemplu, stearatul de aluminiu (emulgator O/A) şi compuşi sulfuraţi (alcooli graşi sulfataţi), ca : laurilsulfatul de sodiu (Texapon, emulgator O/A). Tot aici pot fi grupaţi şi sterolii, ca : sărurile acizilor biliari (glicocolat de sodiu, emulgator O/A) şi hidrat de carbon [guma arabică (emulgator O/A)].

Emulgatorii cationactivi sînt caracterizaţi prin faptul că efectul emulgator este asigurat de fracţiunea cationică a moleculei. Ele se mai numesc şi săpunuri inverse, deoarece posedă proprietăţile săpunurilor cu încărcături electrice contrarii însă acestora. Exemple de astfel de emulgatori sînt : clorura de benzalconiu (Zephirol) şi bromura de cetilpiridiniu (Sterogenol), ambii emulgatori O/A. De remarcat că emulgatorii anionactivi şi cei cationactivi sînt incompatibili între ei şi nu se pot folosi în acelaşi sistem, anihilîndu-şi reciproc acţiunea emulgatoare.

Emulgatorii neionici pot fi substanţe lipofile, solubile în lipoizi care dau emulsii A/U [cum sînt alcooli graşi alifatici (cetilic, laurilic, stearilic etc.), alcoolii graşi aromatici (colesterol, lanolină, etc.), gliceridele esterificate cu acizi graşi saturaţi (monostearat de glicerină), esterii acizilor graşi cu pobilan (Spanuri etc.), esterii acizilor graşi parţial hidrolizaţi (glicerinmonooleat etc.) sau substanţele hidrofile solubile în apă], care dau emulsii U/A [esterii polietilenglicolilor (stearat de polioxietilen sau myrj 52 etc.), esterii acizilor graşi cu sorbitan, combinaţi cu polioxietilen (Tweenuri etc.) şi saponine].

Emulgatorii amfoteri conţin, în molecula lor, grupări pozitive şi negative în acelaşi timp, care în mediul alcalin acţionează ca emulgatori aminoactivi (emulsii O/A), iar în cel acid ca emulgatori cationactivi (emulsii A/O). Ele pot fi de origine naturală, cum ar fi lecitina şi proteinele (gelatina, cazeina, laptele praf etc.), sau sintetice (săpunurile amfolite).

După clasificarea emulgatorilor, urmează consideraţii privind echilibrul hidrofil lipofil la emulgatorii amfifili, însoţite de un tabel indicînd denumirile de aplicare în funcţie de valoarea respectivă.

Autorul aminteşte, pe scurt, emulgatorii complecşi, adică asocierea unui emulgator

hidrofil cu unul lipofil, în proporţie echimoleculară, care, prin formarea unui film foarte compact, asigură emulsii O/A mult mai stabile decît emulgatorul hidrofil singur (*Tween* 40 + alcoolul cetilic). Se amintesc şi pseudoemulgatorii ca tragacanta, metilcelulozele, alginaţii, caraghenul, polivinilpirolidona şi polietilenoxizii, care acţionează prin mărirea viscozităţii fazei externe.

I. Cruceanu

STABILITATEA MEDICAMENTELOR. **Eugene L. Parrot,** J. Amer. Pharm. Assoc., 1966, vol. 6, nr. 2, p. 73—76

Datorită naturii polifuncţionale a moleculelor medicamentelor şi a compoziţiei multiple a formelor farmaceutice, menţinerea activităţii acestora cere o atenţie deosebită, atît în ce priveşte păstrarea materiilor prime şi ambalarea produsului finit, cît şi prevenirea incompatibilităţilor şi evitarea influenţei diferiţilor factori asupra stabilităţii lor.

Sînt discutaţi următorii factori :

a) *contaminarea biologică prin microorganisme,* poate fi evitată la colire, soluţii injectabile şi recipientele din material plastic prin adaos de conservanţi.

b) *recipientele* trebuie să protejeze medicamentul şi să nu interacţioneze cu el, sticla să fie neutră, materialul plastic să fie impermeabil pentru oxigen şi substanţele volatile, foile metalice este preferabil să înlocuiască celofanul, tuburile metalice lăcuite în interior să fie generalizate pentru ambalarea unguentelor apoase.

c) *lumina* duce la modificări rapide vizibile, sau lente şi neobservate, de aceea toate medicamentele trebuie protejate în special de porţiunea ultravioletă din spectru. Recipientele rezistente la lumină trebuie să transmită la o grosime de 2 ml cel mult 18% lumină între 290 şi 540 mµ, pentru aceasta se pretează sticlă brună ; în lipsă se recomandă aplicarea unei etichete mari şi dispensarea în cutii de carton.

d) *durata de conservare* este variabilă cu forma farmaceutică, putînd apare degradări chimice mai rapide în soluţ i, dependent de pH, decît în comprimate sau liofilizate ; sau fizice — sedimentări, desfacerea emulsiilor — dependent de temperatură.

e) *temperatura* influenţează aspectul şi omogenitatea la unguente, supozitoare, emulsii ; micşorează activitatea medicamentelor biologice şi accelerează procesele de degradare chimică.

f) *umiditatea* diluează substanţele higroscopice, favorizează dezvoltarea mucegaiurilor şi reacţiile de hidroliză. Este discutată cinetica degradării hidrolitice în funcţie de concentraţia medicamentelor în soluţie, pH-ul soluţiei, temperatura (obişnuită sau mai ridicată în vederea cercetării accelerate a stabilităţii) dîndu-se cîteva exemple.

g) *oxidarea* este evitată prin drajefiere, condiţionarea sub atmosferă inertă, introducerea de antioxidanţi în soluţii.

Lucrarea conţine 10 grafice, 1 tabel şi 20 referinţe bibliografice.

E. Savopol

CROMATOGRAFIA PE HÎRTIE ÎN CERCETAREA PREZENŢEI IONILOR METALICI ÎN EXCIPIENŢII GRAŞI ARTIFICIALI PENTRU SUPOZITOARE, **C. Fauli, R. Salazar şi A del Pozo,** Galenica Acta, 1965, nr. 1—2, p. 25—33

Cunoscîndu-se posibilitatea accelerării vitezei de degradare a multor substanţe în prezenţa ionilor metalici, autorii au considerat indispensabilă detectarea acestora în excipienţii pentru supozitoare şi propun o metodă cromatografică.

Provenienţa ionilor metalici în excipienţii artificiali este pusă pe seama faptului că unii dintre aceştia sînt obţinuţi prin hirogenare catalitică şi se indică fierul, cuprul şi nichelul ca impurităţi probabile.

50 g excipient se aduce în 100 ml soluţie HCl 10% şi se fierbe 30 minute, soluţia răcită, separată de masa solidificată a excipientului, se filtrează prin placă poroasă şi se concentrează la 1—2 ml. Se completează cu soluţie HCl 10% la 2 ml şi se cromatografiază 9 ore, ascendent (10 µl) folosind hîrtie Whatman 1 lipsită de ioni metalici (se rulează hîrtia şi se introduce cu o extremitate în butanol cu 15% HCl 12 N, pînă ce frontul solventului a ajuns la extremitatea superioară, din care se îndepărtează cîţiva cm.).

Ca solvenţi se pot utiliza următoarele amestecuri : 1) HCl 12 N : n butanol (Bu) (15:85) ; 2) HCl 12 N; Bu (20:80); 3) HCl 12 N: Bu (25:75); 4) HCl 12 N Bu (30:70) ; 5) HCl 5 N: etanol (10:90); 6)HCl 5 N izopropanol (10:90) ; 7) HCl N: Bu (1:1); 8) HCl 2 N : Bu (1:1) ; 9) HCl 4 N: Bu (1:1); 10) HCl 6 N : Bu (1:1); 11) HCl 8 N : Bu (1:1); 12) HCl 10 N: Bu (1:1) preferîndu-se amestecul 4.

Cromatograma se usucă cu aer la 60° şi se pulverizează cu soluţie 1% oxichinoleină în etanol (70%) v/v, expunînd-o apoi la vapori de amoniac.

Se obţin spoturi cu R_F, şi coloraţii diferite în vizibil respectiv în ultraviolet: Fe^{3+} 0,98 negru/purpuriu; Cu^{2+} 0,55 portocaliu/roşu; Ni^{2+} 0,04 portocaliu/roşu; Sn^{2+} 0,80 portocaliu/portocaliu; Zu^{2+}0,75 portocaliu/portocaliu.

Studiul arată existenţa ionilor nichel în Massuppol, Monolen 401, -IM/8, -IM/9 şi -TB, Supane, Suppocire AX şi -BX, Witepsol H 12 şi -H 150. Ioni de fier au fost detectaţi în Agrasup A şi -H, DHW I şi -II, Massa Estarinum A şi -C, Massuppol, Monolen 36, -40, -401, -405, -EF, -IM/8, -IM/9, -IM/R, -IF, -TB Supane, Suppocire AX, -BX, -H, Witepsol E 79, -E 85, -H12, -H14, -H 150, -S52, -S55, -W35.

Nu s-au detectat ioni de zinc, cupru, crom şi staniu.

Metoda poate căpăta caracter semicantitativ dacă se efectuează comparativ cromatograme cu soluţii etalon din ionii metalici respectivi, autorii găsind cantităţi de ioni de fier în limitele 10—30 p.p.m, care sînt considerate suficiente pentru a acţiona în procesele de degradare catalitică.

E. Savopol

CROMATOGRAFIA PE HÎRTIE CA MIJLOC ANALITIC ÎN STUDIUL EXCIPIENŢILOR GRAŞI ARTIFICIALI PENTRU SUPOZITOARE, **C. Fauli A del Pozo,** Galenica Acta 1965, nr. 1—2, p. 11—25.

Între excipienţii graşi artificiali se pot diferenţia două grupe: grăsimi hidrogenate şi excipienţi sintetici. În ultima grupă se includ excipienţi sintetici propriu-zişi şi obţinuţi prin reacţia între polialcooli şi acizi graşi şi excipienţi semisintetici obţinuţi prin interesterificarea grăsimilor naturale ca atare sau fracţionate.

Plecînd de la ipoteza că cromatografia pe hîrtie poate permite diferenţierea excipienţilor obţinuţi prin esterificare directă a acizilor graşi cu glicerina, de cei obţinuţi prin interesterificare, şi ambele grupe pot fi diferenţiate de grăsimile hidrogenate; autorii propun o metodă de diferenţiere bazată pe eliberarea, separarea şi identificarea acidului gras.

S-au studiat acizii: lauric (L), miristic (M), palmitic (P), stearic (S), oleic (O) şi caproic (C) dizolvaţi în eter de petrol, în concentraţia 0,1%, utilizînd hîrtie Whatman 1 impregnată timp de 1 minut cu o soluţie 5% de ulei de parafină în eter de petrol şi uscată la aer 24 ore.

Ca solvenţi s-au utilizat 10 amestecuri diferite: 1) Butanol (Bu): Acid acetic (Ac); Apă (A) (4:2:1); 2) Acetat de etil (Ae): Alcool (E): A (3:3:3); 3) Ac:A (90:10); 4) Metanol (Me): Benzen (Be): A (7:2:1); 5) Eter de petrol (EP): Bu: A: (4:4:4); 6) Ep: Me: A (4:4:4); 7) E: A: Amoniac concentrat (N) (35:13:2); 8) Me: Acetonă (3:1); 9) CCl_4: Me: N (81:81:1); 10) Izopropanol: E Ac: A (8:2,5:4:1,25).

Hîrtia prelucrată cum s-a arătat se saturează 12 ore cu solventul şi se efectuează apoi cromatograma ascedentă (5 µl), 10—12 ore, hîrtia se usucă la raze infraroşii, se menţine 45 minute în soluţie de acetat de cupru (15 ml soluţie saturată şi 1000 ml apă) după care se spală în curent de apă 30 minute şi se introduce 15—20 minute în soluţie alcoolică de 0,1% acid rubeanic + 0,5% amoniac concentrat; se spală cu apă şi se usucă la raze infraroşii.

Cele mai bune rezultate se obţin cu amestecul 4 (RF: C=0,85; L=0,67; M=0,60; P=0,41; S=0,28; O=0,46).

Pentru eliberarea acizilor graşi o probă de 50 g produs se tratează cu 75 g soluţie fierbinte de KOH în glicerină (25:100) şi se menţine 15 minute la 150°. Amestecul adus la 100° se diluează în 500 ml apă fierbinte şi soluţia se tratează cu 50 ml soluţie acid sulfuric (1:4). Acizii graşi separaţi se spală de urmele de acid sulfuric, se filtrează la cald şi se usucă o oră la 100°. Din amestecul de acizi graşi se prepară o soluţie 0,1% în eter de petrol şi se cromatografiază cum s-a arătat.

Prin acest procedeu s-au identificat următorii acizi graşi în constituţia excipienţilor pentru supozitoare: Agrasup A (L,M,P,S,O), Agrasup B (Idem); Massa Estarinum A,B,C,D, (L,M,P,S,); Monolen 36 şi 40 (P,S); Monolen 401 şi 405 (M,P,S); Monolen G-20, G-50, IM/8 (L,M); Monolen IM/9 (L,P,S); Monolen TB (M,P,S); Suppocire B (L,M,P,S,O); Witepsol H-15 (L,M,P,S,O).

Excipienţii sintetici obţinuţi prin esterificare directă a glicerinei cu acizii graşi prezintă cel mult patru spoturi (corespunzătoare la acizii L,M,P şi S), cînd apar în număr mai mare se poate admite că este vorba de excipienţi sintetici prin interesterificare (apar spoturile acizilor O,C şi capric).

Lucrarea conţine 4 tabele, 6 grafice şi 10 indicaţii bibliografice.

E. Savopol

CAPACITATEA EMULSIONANTĂ A EXCIPIENŢILOR ARTIFICIALI PENTRU SUPOZITOARE. **C. Fauli, A del Pozo,** Galenica Acta 1965, nr. 1—2, p. 87—88.

La alegerea unui excipient pentru supozitoare o importanţă deosebită o prezintă capacitatea lor de emulsionare.

Unii excipienţi artificiali pentru su-

pozitoare conțin mono sau digliceride sau emulgatori care nu sînt întotdeauna declarați de producători și care le conferă o capacitate satisfăcătoare de emulsionare.

Autorii propun pentru verificarea acestei capacități o metodă simplă care constă în agitarea timp de 1 minut a amestecului de excipient și apă în părți egale încălzit la 40° și menținut o oră la această temperatură.

Metoda nu se poate aplica la excipienții care sînt solizi la 40° (Glyco G 40, -H 50 și MG 45, Massa Estarium D, Monolen 40, -401, -405, EF, -G20, -G50, -IM/8-TB, Rectoeal NR, Suppocire D și Witepsol E 85).

Din studiul efectuat rezultă că emulsia se menține 60 minute numai în cazul excipienților : Suppocire AX, -BX dintre excipienții sintetici și Erdnuss 34 dintre grăsimile hidrogenate ; majoritatea celorlalți excipienți ori nu dau emulsii (Massa Estarinum A, -B, Monolem LF, Supocire A, -H, -Lè Witepsol E 75, -W45), ori dau emulsii care rezistă cel mult 15 minute (Massupol).

E. Savopol

RIGIDITATEA GELURILOR DE GELATINĂ-GLICERINĂ, J. R. NIXON, **P. P. Georgakopoulos, J. E. Carles,** J. Pharm. Pharmac., 1966, 18 nr. 5, p 283—288

Autorii studiază rigiditatea gelurilor de gelatină-glicerină-apă și propune o relație care exprimă rigiditatea gelurilor dependent de concentrația gelatinei și a glicerinei.

Pentru studiu au folosit gelatină prelucrată alcalin cu punct izoelectric 5,1—5,2, pH 6,1—6,3, vîscozitate la 40° 4,3—6,4 cps (la soluții 6,67%) și umiditate 12,4—12,7%.

Gelurile s-au prelucrat dizolvînd la 50° gelatina îmbibată o oră la 5°, apoi adăugînd sub agitare glicerina la 50° și lăsînd gelul să se matureze 16 ore la 25°.

Măsurarea rigidității s-a efectuat cu un tub în U care prezenta o ramură largă (cu diametrul 2 R) în care se introducea gelul (pînă la un nivel L) și o ramură capilară cu mercur avînd diametrul 2 a.

La contactul între gelatină și mercur se formează un menisc convex care la aplicarea presiunii P asupra gelatinei menținută la 25°, se aplatizează și forțează ridicarea mercurului în capilar cu o înălțime corespunzătoare h.

Ecuația care exprimă modulul de rigiditate în dyne/cm² (G) este : $G=\frac{P R^4}{8La^2h}$

Aplicînd această ecuație la diferite sisteme de gelatină-glicerină-apă se observă că creșterea în rigiditate la concentrații ce depășesc 20% glicerină, este paralelă cu creșterea vîscozității fazei glicerină-apă. Glicerina poate crește rigiditatea fie prin legături suplimentare slabe în rețeaua gelului fie simplu prin creșterea rezistenței față de mișcarea moleculelor gelatinei. La vîscozități mici ale fazei lichide, moleculele de gelatină pot ușor să se miște la aplicarea presiunii, dar dacă vîscozitatea interfazei este foarte mare, capacitatea de distorsiune a rețelei gelului este limitată și se manifestă printr-o rigiditate mare.

La concentrații de gelatină sub 3,5% rigiditatea este constantă ($1{,}5\times10^{-4}$ dyne/cm²) și independentă de concentrația în glicerină și indicele Bloom al gelatinei, dar în același timp în condițiile de lucru arătate nu s-a observat formare de gel sub această concentrație.

Rezultatele obținute conduc la concluzia că, la 25° prezența glicerinei în gelurile de gelatină crește modulul de rigiditate al gelului.

Folosind trasarea de curbe ale rigidității față de concentrația glicerinei (între 0 și 40%) și ținînd seama de unghiul de înclinație al curbei (m) se propune o ecuație empirică : $G=Go+m\ C$ în care G = rigiditatea ($G\times10^{-4}$ dyne/cm²), Go = rigiditatea la un conținut zero în glicerină, m=unghiul, C=concentrația în glicerină (% g/g).

Unghiul m este dependent de concentrația gelatinei și este funcție lineară de concentrația gelatinei între 4—15%.

E. Savopol

ESTERI DE ZAHAROZA : 3. AMESTECURI DE ESTERI CU VASELINĂ. CAPACITATEA DE EMULSIONARE A AMESTECURILOR, **J. Ma Suñé, J. Peris,** Galenica Acta 1965 nr. 3—4, p. 129—144.

Autorii fac un studiu al capacității de emulsionare a amestecului vaselină cu esteri de zaharoză comparativ cu amestecul de vaselină cu esteri de sorbitan (Span) și polioxietilen sorbitan (Tween).

Încorporarea esterilor grași se efectuează la cald agitîndu-se pînă la răcire, operația decurgînd fără dificultăți (B) sau fiind greu de realizat (R).

Capacitatea de emulsionare s-a exprimat în cifra de apă (cantitatea de apă încorporată în 100 g excipient anhidru) la rece și la cald.

Excipienții obținuți cu ajutorul Spanurilor 40 și 60 adăugați în proporție de ≤ 20%, au aspectul corespunzător, cei obținuți cu Span 20 ș' 80 au aspect gelatinos și încorporează aer, amestecurile

cu $\leqslant$ 20% Tween au aspectul corespunzător.

Cu esteri de zaharoză, în proporție de $\leqslant$ 10%, în general, excipienți au aspect corespunzător cu excepția : Sel 1, T1, monolaurat de zaharoză, Seo 1, p 1.

Studiul efectuat a dus la următoarele rezultate obținute cu amestecuri eter grasvaselină (10:90) exprimate în cifra de apă la rece:

Span 20 (11 A/O), Span 40 (12,35 O/A), Span 60 (11,45 O/A), Span 80 (15,8 A/O), Tween 20 (3 A/O), Tween 40 (3,8 A/O), Tween 60 (4,3 A/O), Tween 80 (4,4 A/O), Sel-1- (3,1 A/O), Monooleat de s (3,4 A/O), Monopalmitat de s (4,7 A/O), Sep -1, P-1 (2,9 A/O), Monostearat de s (16,7 O/A), Seo-1, P-1 (5,7 A/O), Sel-2, P-4 (20,2 O/A), Dipalmitat de S (13,5 O/A), Seo 2, P-3 (5,7 A/O), Seo 2, P-1(14,2 A/O).

La cald se observă inversarea tipului emulsiei la amestecurile de vaselină cu span-uri precum și cu monostearat de zaharoză, Seo-1, P-1, Seo-2, P-3 și Sel-2, P-4 cînd cantitatea de apă încorporată depășește 75%.

Lucrarea conține 8 tabele.

E. Savopol

SPĂLAREA DOPURILOR DE CAUCIUC, CARE VIN ÎN CONTACT CU MEDICAMENTELE, **P. A. van Damme**, Pharm. Acta Helv. 1966, **41** nr. 5, p. 315—319

Pentru acest studiu autorul se folosește de standardul Britanic 3263/1960 care prevede obținerea unui „extract primar" prin autoclavare timp de 30 minute la 120°, a dopurilor, după o scurtă spălare cu apă. Se repetă autoclavarea, obținîndu-se o soluție care dă indicii asupra cedării de substanțe străine în soluțiile medicamentoase întrucît aceasta este situația de fapt.

Studiul a fost efectuat pe trei amestecuri diferite de cauciuc, din care două pe bază de cauciuc natural (NK_1 și NK_2) și una din polimeri de izobuten și izopren (Butilcauciuc II R). Dopurile tip NK_1 sînt în uz curent de mai mulți ani, tipurile NK_2 și II R sînt propuse de autor pentru înlocuirea tipului NK_1.

Dopurile au fost supuse următoarelor tratamente de spălare:

1) Nici un tratament, 2) fierbere 15 minute în apă și dublă clătire 3) încălzire 15 minute la 90—95° în soluție 1% Na_2CO_3, spălare cu apă, spălare la 70° timp de 5 minute cu soluție 1% HCl și clătire cu apă pînă la reacție neutră, 4) spălare după B.S 3263—1960 timp de 5 minute cu soluție 0,2% umectant (Shell Teepol 410), clătire de 5 ori cu apă și autoclavare 30 minute la 120°. O cantitate de dopuri cu o suprafață totală de 100 cm^2 tratată după unul din procedeele testate, se autoclavează 30 minute la 120°, în 50 ml apă distilată. După autoclavare s-a decantat soluția și s-a determinat: turbiditatea cu nefelometrul Coleman, pH-ul potențiometric, substanțele organice exprimate în ml 0,01 N MnO_4K la 100 cm^2 suprafață de dop, conținutul în zinc determinat polarografic în soluția tamponată la pH 9 și exprimată în $\mu g/100\ cm^2$ suprafață de dop; conținutul în sulfuri antrenabile cu vapori la pH 3 și pH 7 după metoda înscrisă în Ph. Austr. IX și Danica 1963.

Rezultatele obținute arată de o parte superioritatea tratamentului după metoda inclusă în standardul Britanic 3263/1960 iar de altă parte dau indicații asupra limitelor minime și maxime pentru elementele străine cedate de 100 cm^2 suprafață de dop. Turbureală 28—94 unități Coleman, substanțe organice 0,3—28,8 ml MnO_4K 0,01 N, zinc 6—73, pH 7,1—8,6, sulfuri volatile 0—4, rezultatele cele mai bune fiind obținute cu produsul II R.

E. Savopol

CROMATOGRAFIA PE HÎRTIE ÎN CERCETAREA PREZENȚEI ANTIOXIDANȚILOR ÎN EXCIPIENȚII GRAȘI ARTIFICIALI PENTRU SUPOZITOARE, **C. Fauli, R. Salazar, A. del Pozo**, Galenica Acta, 1965, nr. 3-4 p. 123—127

Pentru identificarea antioxidanților eventual prezenți în excipienții artificiali pentru supozitoare, autorii propun o metodă bazată pe faptul că substanțele reducătoare (antioxidanții) separate prin cromatografie, transformă soluția de clorură ferică-α,α'dipiridil în complexul stabil roșu Fe^{++}-dipiridil.

20 g excipient dizolvat în 100 ml se extrag cu 5 ml amestec etanol (72°) și metanol (1:1), extractul se concentrează la 60° pînă la 0,5-1 ml și se cromatografiază pe hîrtie Watmann nr. 1 folosind ca solvenți unul din amestecurile : 1) Apă: eter acetic (97,5 : 2,5; 2) Benzină : benzen : acid actic (1:1:0,5). După uscare cu aer cald cromatograma se pulverizează cu amestec de părți egale soluție apoasă 0,2% g/v $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ și soluție 0,2% g/v α,α'dipiridil în alcool 5%.

Cu butilhidroxianisol (BHA), dibutilhidroxitoluen (BHT), cetilrezorcinol, bisulfură de tetrametiltiuran (TMTD) și tetraetiltiuram (TETD) se obțin spoturi roșii

în timp ce galații și acidul nordihidroguaiaretic (NDGA) dau colorație violetă.

Valorile R_F obținute cu amestecurile de solvenți arătate au fost următoarele : galat de lauril 0/0,72; galat de etil 0,53/0,09; galat de cetil 0/0,78 ; galat de propil 0,5/0,14 ; galat de octil 0,07/0,56 ; galat de nonil 0,12/0,53 ; acid galic 0,48/0 ; NDGA 0,3/0,12 ; BHA 0/0,90 ; BHT 0,75/0,90; Octilrezorcinol 0,67/0,77; TMTD 0,79/0,87 ; TETD 0/0,95.

Din 60 excipienți studiați, au prezentat BHA în proporție de 0,1—0,2‰ numai următorii : DHW I și II, Massa Mf 13, Neosuppostal Es și -N,Suppostal Es și -N.

E. Savopol

EVALUAREA STABILITĂȚII CHIMICE A BAZELOR DE UNGUENTE PRIN METODA ÎMBĂTRÎNIRII ACCELERATE, **Z. Golucki, E. Hyziak,** Dissert. pharmac. et pharmacol. 1966, 18, nr. 3, p. 293—299.

Autorii studiază în paralel baze de unguente anhidre preparate cu uleiuri vegetale : floarea soarelui, cocos, soia : ulei de parafină : glicerină (31,25:31,25: 17,75) cu și fără adaos de Tween 80 și alcool cetilic (6,25:12.50) sau numai de monostearat de gloceril (18,75%) și emulsiile obținute din aceste baze cu 20% apă.

Aceste baze și emulsiile respective au fost supuse îmbătrînirii rapide după metoda autorilor descrisă în Dissert. pharm. 1964 **16** 513 (barbotare de aer 150 ml/ minut prin produsul încălzit la 98° timp de 14 ore, ca atare fără adaos de antioxidant și cu adaos de galat de propil, galat de cetil, galat de lauril, galat de octil, Antracine 20 și Tenox 2 în proporție de 0,02 ; 0,03 și 0,10%.

După încetarea barbotării s-a determinat indicele de aciditate (I.A.) obținîndu-se următoarele rezultate :

1) bazele anhidre prezintă I. A. diferiți dependent de uleiul vegetal din compoziția lor (heliant 6,74, cocos 56,14, soia 137,25).

2) emulsiile O/A cu adaos de Tween 80 și alcool cetilic prezintă I. A. mai redus decît al bazelor anhidre (heliant 6,74, cocos 38,12, soia 92,23).

3) emulsiile A/O cu adaos de monostearat de gliceril prezintă I. A. mult mai mare (heliant 189,74, cocos 94,55, soia 166,45).

4) cei mai activi stabilizanți pentru bazele anhidre (au prezentat I.A. = O) au fost : galatul de propil-cetil,-lauril (0,03%), -octil și Tenox 2 (0,10%).

5) cei mai activi stabilizanți pentru emulsiile O/A, au fost galatul de octil (0,02%), cetil,-propil,-lauril (0,10%).

6) cei mai activi stabilizanți pentru emulsiile A/O, au fost galatul de octil (0,02%),-propil (0,03%), - lauril, - cetil (0,10%).

7) Antracine 20 și Tenox 2 acționează numai în amestecurile fără monostearat de gliceril.

8) alegerea cantității și calității stabilizantului depinde mai ales de tipul sistemului și tendința de oxidare a ingredientelor.

E. Savopol

PREVENIREA AUTOOXIDĂRII PREPARATELOR GALENICE CU AJUTORUL ESTERILOR ACIDULUI ASCORBIC. COMUNICAREA 1. DOZAREA PALMITATULUI ȘI STEARATULUI DE ASCORBIL ÎN SUBSTANȚELOR GRASE, **M. Schorderet, I. Kapétanidis, A. Mirimanoff,** Pharm. Acta Helv., 1966, **41,** nr. 5, p. 293—305

Farmacopeea franceză 8 prevede folosirea palmitatului de ascorbil (P.A.) și stearatului de ascorbil (S.A.) ca antioxidanți datorită inocuității și eficacității lor.

Autorii își propun studierea aplicațiilor acestor agenți puțin studiați, constatînd lipsa unei metode de dozare care să permită diferențierea între P.A. și produsul său de oxidare : palmitatul de dehidroascorbil al cărui rol antioxidant este necunoscut.

Metoda propusă se bazează pe reacția lui Mohr pentru dozarea vitaminei C datorită selectivității și sensibilității sale, legată de faptul că secvența -C(OH) = C(OH)—CO-O- din nucleul furanic care intervine în această reacție, este intactă în molecula de P.A.

Reactivul Mohr (0,4 g o-nitranilină se dizolvă în 20 ml acid acetic glacial, soluția se diluează la 250 ml cu HCl 10% : 5 ml din această soluție se amestecă cu 5 ml soluție 0,2 g nitrit de sodiu în 250 ml apă și cu 10 ml amestec de părți egale izobutanol și etanol absolut).

Principiul metodei constă în transformarea secvenței = C(OH)—CO-O-în oxalilmono-o-nitrofenilhidrazidă (H) în mediu de acetonă : acid acetic : apă care, deși nu dizolvă substanțele grase, asigură un bun contact între acestea și reactiv, evitînd inconvenientele unei extracții. Derivatul azotat (H) este extras cu amestec izobutanol : eter de petrol și apoi trecut în soluție de NaOH a cărei extincție este măsurată la 540 μm, față de un martor prelucrat în aceleași condiții și care conține o cantitate aproximativ egală de P.A., determinată într-o probă preliminară cu diclorfenolindofenol.

Cu ajutorul acestei metode, autorii studiază efectul naturii substanțelor grase

(ulei de măsline, de arahide, de ricin) asupra P.A., arătînd că încorporarea antioxidantului trebuie făcută la rece, deoarece la cald (110°), survin pierderi între 17% și 49% ; aceste pierderi nu sînt dependente de indicele de peroxid al uleiului.

În încheierea studiului s-a urmărit eventuala interferență a altor antioxidanți prezenți în grăsimi alături de P.A., rezultatele arătînd lipsa vreunei interferențe cu tocoferol. BHA, BHT, NDGA, galat de metil,-etil, n-propil,-izopropil,-n-butil,-izobutil,-octil,-dodecil.

Exactitatea metodei, pentru un conținut de 100—300 µg P.A. în proba luată în lucru, este de ±8,7%.

E. Savopol

BIOFARMACIA. PARTEA I. FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ DISTRIBUȚIA MEDICAMENTELOR ÎN ORGANISM, **James T. Doluiso, Joseph V. Swintosky,** Amer. J. Pharm., 1965, vol. 137, nr. 4, p. 144

Articolul se ocupă cu interrelațiile dintre absorbția, distribuția, metabolismul, acumularea, eliminarea medicamentelor și proprietățile fizico-chimice ale țesuturilor organismului.

Substanțele cu un coeficient mic de partiție lipide/apă pătrund mai puțin prin membrane, față de cele cu un coeficient de partiție mai mare. Substanțele cu greutate moleculară mică, insolubile în lipide, pătrund mai repede prin membranele organismului (de exemplu ureea, apa). Bariera sînge-creier lasă să treacă numai substanțele solubile în lipide, pe cînd alte membrane, ca de exemplu cele dintre țesuturi și capilarele sanguine, fiind poroase, lasă să treacă chiar compușii insolubili în lipide și cu greutate moleculară mare.

Transportul substanțelor endo- și exogene prin membrane este rezultatul unei simple difuziuni (transport pasiv).

Difuziunea solutelor poate fi descrisă de legea lui Fick, care arată că viteza de difuziune dm/dt este direct proporțională cu suprafața (A) membranei absorbante și diferența în concentrație a solutului de ambele părți ale membranei (dc) și invers proporțională cu grosimea membranei (dx) : $dm/dt = DA.\ dc/dx$, în care D este constanta de proporționalitate și dc/dx variația concentrației de o parte și de alta a membranei. Trecerea solventului are loc prin osmoză. Absorbția din tractul gastrointestinal are loc ca urmare a unei mari diferențe de concentrație între intestin și plasmă.

Alți autori (Brodie și colab.), extinzînd concepțiile lui Overton, au folosit ipoteza repartiției în funcție de pH pentru a explica eficiența absorbției pasive a numeroșilor compuși. În general, medicamentele neionizate pătrund prin membranele lipoidale. Medicamentele slab bazice sau acide tind să traverseze bariera membranoasă cînd soluția apoasă, la un anumit pH, conține substanța în forma neionizată. În general, soluțiile acide ușurează absorbția acizilor slabi și împiedică pe cea a bazelor slabe, și invers. Ipoteza repartiției pH-ului s-a dovedit utilă în explicarea pătrunderii medicamentelor prin bariera sînge-creier, sînge-fluidele tubilor renali și alte membrane. De exemplu, la un pH=2, acidul salicilic există 91% în forma nedisociată și este mai ușor absorbit. Absorbția bazelor slabe din stomac este foarte redusă.

Distribuirea medicamentelor ionizabile în lichidele organismului este mult influențată de pH. De exemplu, atropina este bine absorbită din intestin, spre deosebire de stomac (acid), dar din plasmă este readusă în parte în stomac, unde poate fi identificată.

Un echilibru adevărat de distribuție nu are loc, deoarece sistemul este dinamic.

Multe medicamente rămîn mai mult timp în organism, prin faptul că se leagă de proteinele plasmatice, se depozitează în țesuturile grase, se fixează în țesutul osos etc. și acestea, la rîndul lor, pot influența toxicitatea, potența și durata lor de acțiune. Multe medicamente sînt metabolizate înainte de eliminare. O astfel de biotransformare duce la produși ușor excretabili și adesea cu o toxicitate mai redusă.

Îndepărtarea medicamentului din organism poate avea loc prin piele, tractul alimentar, plămîni sau rinichi ; cele mai multe se elimină prin rinichi. Procesul de eliminare urinară poate fi exprimat prin valori de *clearance*. *Clearance*-ul (C) este volumul în ml de plasmă care conține cantitatea de medicament eliminat pe minut și se reprezintă prin ecuația : $C=UV/P$, în care U este concentrația medicamentului în urină (mg/ml), P idem în plasmă și V= ml urină secretată pe minut.

Calea orală este cea mai folosită pentru administrarea medicamentelor, fiind cea mai simplă și convenabilă, cu condiția de a fi bine absorbite din tractul gastrointestinal. Unele sînt absorbite sublingual și, evitîndu-se circulația portală, se întîrzie metabolizarea de către ficat. Cele care produc greață sau sînt inactivate de sucul gastric sînt administrate de preferință pe cale rectală. În intestin sînt mai bine absorbite bazele slabe, decît acizii slabi. Compușii de amoniu cuaternari, deși sînt

ionizabili și au o slabă solubilitate în lipide, s-a sugerat existența unui component anionic endogen care formează cu produșii amintiți un complex absorbabil. În absorbția macromoleculelor cu sarcină se ține seamă și de efectul Donnan. Viteza de absorbție a medicamentului depinde și de forma farmaceutică.

Ecuația Noyes-Whitney poate fi folosită pentru a exemplifica factorii care afectează dizolvarea medicamentelor : $dc/dt = KS. (C_s - C_t)$, în care dc/dt este viteza de dizolvare, K o constantă de proporționalitate, S este suprafața particulelor solide, C_s concentrația soluției saturate a medicamentului, C_t concentrația soluției la timpul t.

Medicamentele inactivate în tractul gastrointestinal sau slab absorbite pot fi administrate parenteral (subcutanat, intramuscular sau intravenos).

Plămînii oferă o suprafață excelentă de absorbție pentru medicamentele gazoase, volatile și microcristaline și reprezintă o terapie promptă, motiv pentru care aerosolii sînt din ce în ce mai mult întrebuințați.

Administrarea topică a medicamentelor este folosită numai pentru efectele locale.

I. Popa

REGIMURILE CU RESTRICȚIE SODICĂ, P. Theil, Rev. techn. pharm., 1965, vol. X, nr. 57, p. 4 145

Metabolismul apei este strîns legat de cel al sodiului. Prin mijloace dietetice nu se poate pierde o oarecare cantitate de lichid de retenție fără a reduce aportul exogen de sodiu. Regimul fără sare este indicat în stările de retenție edematoasă : edemul cardiac sau renal, ciroze, edeme gravidice sau creșterea anormală în greutate în cursul sarcinii, ca și în unele cazuri de obezitate cu retenție hidrică. Regimul fără sare este indispensabil în cursul tratamentului hipertensiunii arteriale, ca și în infarctul miocardic. El este de asemenea necesar în medicațiile care determină o retenție de sodiu : cortizonul și derivații săi, fenilbutazona.

Regimul fără sare nu este totdeauna inofensiv, mai ales în restricțiile sodate severe, căci se poate observa astenie, anorexie și grețuri, iar în alte cazuri apar crampe musculare și somnolență, iar pe plan biologic se constătă scăderea sodiului plasmatic și o creștere concomitentă a azotemiei. O lipsă mare de sodiu poate duce la o adevărată comă. Restricția de sodiu poate duce la o deshidratare celulară și bolnavul prezintă sete și uscăciunea gurii și mai cu seamă a limbii.

Chiar regimurile cu restricție de sodiu aduc un maximum de 0,2—0,5 g de sodiu în 24 de ore. Un regim sever este cel al lui Kempner, care menține o balanță calorică suficientă și care este compus din orez, fructe, apă sau suc de fructe ; el se prescrie pentru o durată scurtă de timp, căci apar repede semne de intoleranță digestivă și anorexie.

Regimul fără sare nu este suficient în cazul instalării unui hiperaldosteronism, care favorizează reabsorbția (retenția) sodiului și este necesară asocierea medicațiilor diuretice clasice (tiazide sau antialdosterone).

În regimul fără sare se suprimă total sarea de bucătărie și pîinea normală (care se înlocuiește cu cea preparată fără sare) ; de asemenea, se suprimă laptele și produsele lactate, mezelurile de toate categoriile, conservele de toate felurile, pasta de tomate, articolele de patiserie, biscuiții, apele minerale cloruro-sodice sau bicarbonatate sodice. Deși regimul este sever, bolnavul are libertatea de a consuma cărnuri, pește, ouă, legume verzi, fructe, cartofi, zahăr, făinoase și orez.

Pentru ca alimentația prescrisă să aibă un gust plăcut, se adaugă așa-zisa sare fără sodiu și pot fi folosite unele condimente, ca piper, șofran, roșii proaspete, suc de lămîie, oțet, castraveți murați fără sare, foi de dafin.

Controlul pe plan biologic al bolnavilor se face prin dozarea azotemiei, stabilirea concentrației electroliților sanguini și a natriuriei din 24 de ore.

Acțiunea clorotiazidei este manifestă în regimurile fără sare, însă este inhibată la un aport de mai mult de 2—3 g de sare pe zi.

Scăderea extremă a natriuriei pînă aproape de zero, fără regim desodat și medicație diuretică, se datorește unei hipersecreții de aldosteronă, care se opune eliminării sodiului. Ca antialdosterone se folosesc astăzi în terapeutică spirolactonele.

În astfel de regimuri desodate trebuie să se țină seamă și de unele indicații de ordin general : în insuficiența cardiacă poate fi folosită terapia digitalică, în cazul cînd nu este contraindicată, în ciroza ascitică nu se folosesc diureticele, căci acestea duc la depleție accentuată a potasiului (sînt indicate antialdosteronele). La cei cu edeme renale, ca și în retențiile gravidice, diureticele sînt adesea contraindicate.

Bolnavii nu pot fi lipsiți total de sodiu și este în general admis un aport zilnic de 0,5 g de sodiu.

I. Popa

BIOFARMACIA. PARTEA A II-A. FARMACOCINETICA, **James T. Doluisio, Joseph V. Swintosky**, Amer. J. Pharm., 1965, vol. 137, nr. 5, p. 175

Eliminarea medicamentelor este descrisă adesea cu o terminologie imprecisă, ca: rapidă, moderată, înceată, foarte înceată, sau cu alți termeni similari.

Procesul absorbției, distribuției și eliminării este în multe cazuri exprimat grafic printr-o curbă într-un sistem de coordonate carteziene. Cînd există unele relații, curba de dispariție a medicamentului poate fi definită matematic printr-o expresie logaritmată: $\log C = - kt/2{,}303 + \log C_0$ care este ecuația unei linii drepte în log C și t, și în care C = concentrația, C_0 concentrația ipotetică la t_0 prin extrapolare, k = coeficientul eliminării medicamentului.

Se poate spune că procesul eliminării este exponențial sau urmează ecuația de ordinul I cînd viteza de dispariție a medicamentului la orice timp este proporțională cu concentrația la acel timp. După această concepție, perioada în care concentrația (C) medicamentului scade la jumătate din valoare C în cursul unui proces exponențial se numește jumătate de viață biologică ($t\frac{1}{2}$) și este în legătură cu coeficientul eliminării medicamentului (k); $k = 0{,}693/t\frac{1}{2}$ sau $t\frac{1}{2} = 0{,}693/k$ Ca și în alți parametri biologici, valorile $t\frac{1}{2}$ și k pentru un medicament dat sînt supuse variațiilor afectate uneori de diferențele fiziologice privind vîrsta și sexul, rasa, factorii genetici, starea de sănătate, alimentația, administrarea concomitentă de alte medicamente etc. și din această cauză constantele reprezintă valori medii.

Factorii principali care influențează concentrațiile sanguine sînt volumul de distribuție, distribuția în țesuturi și căile de eliminare. Volumul de distribuție este definit ca volumul aparent al unei cantități cunoscute de medicament pe care îl ocupă în organism și poate fi calculat din ecuația: $V = W/C$, în care W = cantitatea de medicament în organism și C = concentrația în țesuturi, cînd W este prezent în organism. Cînd W este exprimat în mg și C în mg/ml de plasmă, V este volumul de distribuție în ml bazat pe datele plasmatice. V poate fi determinat din datele urinii și plasmei, folosind ecuația $V = W_i - U_t/C_t$, în care W_i = cantitatea inițială de medicament, U_t = cantitatea totală de medicament eliminat în urină în timpul t și C_t = concentrația de medicament în plasmă la timpul t. Prin urmare, $(W_i - U_t)$ = cantitatea de medicament în organism la timpul t. Sînt date în articol și exemple de calcul.

Tipurile de țesuturi în care medicamentul se distribuie pot afecta eliminarea lui.

Vitezele de eliminare sînt, în parte, în legătură cu capacitatea rinichiului de a îndepărta medicamentul din circulația generală. Viteza de eliminare este reprezentată mai des prin raportul $U_{max.}/A_0$, în care $U_{max.}$ = cantitatea maximă de medicament eliminat prin rinichi și A_0 = cantitatea ingerată.

Folosirea datelor este valorificată în vederea alegerii, nu numai a dozelor de medicament, dar și a unei forme farmaceutice adecvate. În legătură cu aceasta, articolul curpinde și cîteva exemple.

În aprecierea, în general, a unui medicament, sînt luate în considerare, în afară de accesibilitatea lui la diferitele țesuturi ale organismului, și alți factori, ca: toxicitatea relativă și limita de siguranță, incidența relativă a răspunsurilor nedorite, durata acțiunii terapeutice și chiar alți factori nelegați de acțiunea farmacologică sau terapeutică.

I. Popa

CONTRIBUȚIE LA CERCETAREA ÎNVELIȘURILOR ACIDOREZISTENTE ALE TABLETELOR, **I. Stivic, K. U. Malik, F. Benzinger**, Acta pharm. jugosl., 1965, vol. 15, nr. 2, p. 69

În experimentările efectuate, realizarea învelișurilor s-a făcut prin pulverizarea unor soluții asupra tabletelor aflate într-un aparat de sticlă și care dă rezultate bune în cazul preparării unui număr redus de tablete cu înveliș. Au fost folosite următoarele soluții: 1) ftalat de acetat de celuloză 10% în acetonă + ftalat de dioctil; 2) șerlac 10% + oleu de ricin în etanol; 3) blasam de tolu 10% + oleu de ricin în acetonă; 4) colofoniu 20% + oleu de ricin în acetonă cu talc; Eudragit L 10% și Eudagit S 10%.

S-a făcut un studiu comparativ privind proprietățile enterice ale învelișurilor respective. Pentru proba de dezintegrare a tabletelor *in vitro* s-a folosit un aparat care este o mo-

dificare a aceluia citat în U.S.P. XVI (1960). Tabletele învelite cu şerlac şi Eudragit S se dezintegrează în lichidul intestinal numai la valori de pH mai ridicate, pe cînd cele învelite cu balsam de tolu, colofoniu şi Eudragit L nu sînt rezistente chiar în apa distilată. Cel mai potrivit s-a dovedit ftalatul de acetat de celuloză care întruneşte cerinţele de dezintegrare *in vitro* şi, din punct de vedere tehnic, stratul este uşor de aplicat fără a se folosi şi o acoperire cu pulbere.

Şerlacul, balsamul de tolu şi colofoniul au dezavantajul că favorizează alipirea tabletelor şi, pe de altă parte, procesul de obţinere a învelişului este de durată.

Pentru încercări *in vivo* s-au preparat tablete cu sulfat de bariu şi s-au acoperit cu stratul enteric alcătuit dintr-un amestec de ftalat de acetat de celuloză şi ftalat de dioctil; la examinarea cu raze X s-a putut constata că tabletele respective sînt rezistente faţă de conţinutul stomacal şi că dezintegrarea lor are loc în intestine.

În lucrare sînt cuprinse şi figurile pentru aparatura folosită.

I. Popa

STABILIZAREA SOLUŢIEI INJECTABILE DE SULFADIAZINĂ SODICĂ, **J. L. Gupta, H. C. Mital,** Indian J. Pharm., 1965, vol. 27, nr. 9, p. 251—253.

Soluţia de sulfadiazină sodică, în urma sterilizării la autoclavă şi prin conservare în timp devine galbenă, coloraţie atribuită unui produs de oxidare. Colorarea soluţiei se produce, de asemenea, la lumina solară directă sau difuză. Pentru prevenirea acestui neajuns s-a preconizat înlocuirea aerului din fiole cu azot sau cu azot şi adaos de bisulfit de sodiu.

Prezenţa în soluţie a ionilor de cupru şi de fier favorizează apariţia coloraţiei după sterilizare. Adaosul de EDTA-Na_2 sau a acestuia în combinaţie cu bisulfitul de sodiu previne colorarea soluţiilor. Radiaţiile ultraviolete produc, de asemenea colorarea soluţiilor.

I. Popa

CONTRIBUŢIE LA STUDIUL MECANISMUL STABILIZĂRII SUSPENSIEI CU AJUTORUL BENTONITEI, **N. Tufegdzic,** Acta pharm. jugosl., 1965 vol. 15, nr. 2, p. 69—74.

Bentonita acţionează ca un stabilizator al suspensiilor, căci formează cu apa un vehicul cu proprietăţi reologice şi plastice de o anumită valoare. Particulele încorporate au o presiune minoră asupra structurii vehiculului faţă de aceea a vehiculului permanent dispersat. Stabilitatea acestor suspensii depinde, în consecinţă, de această valoare şi nu de viscozitate, aşa cum s-a stabilit anterior de către unii autori.

Prin adăugare de benzoat de sodiu, suspensia de bentonită care conţine concentraţii mai mici de bentonită se comportă la fel cu soluţia Newton sau cu sistemele pseudoplastice, care devin sisteme plastice cu o valoare măsurabilă, este, prin urmare, posibil de a preveni precipitarea particulelor încorporate în prezenţă de benzoat de sodiu, chiar cu concentraţii mai mici de bentonită.

I. Popa

STUDIUL STABILITĂŢII α-ACETILDIGITOXINEI DIN FORME GALENICE CU AJUTORUL CROMATOGRAFIEI PE HÎRTIE ŞI A COLORIMETRIEI, **L. Szarras, J. Zurkowska, M. A. Ozarowski,** Ann. pharm. franç., 1965, vol. 23, nr. 9—10, p. 561—567.

Formele lichide care conţin α-acetildigitoxină, fie ele soluţii injectabile sau buvabile, nu sînt stabile fără utilizarea soluţiei tampon dacă se conservă la temperatura mediului ambiant.

Studiile efectuate au arătat că în aceste soluţii au loc două fenomene: dezacetilarea şi izomerizarea. Dezacetilarea poate fi împiedicată prin conservarea soluţiilor la o temperatură egală cu $+5°$ sau inferioară acesteia. În primele luni de conservare nu s-a observat niciodată cristalizarea glicozizilor în fiolele respective. Dimpotrivă, fenomenul de izomerizare nu poate fi împiedicat printr-o temperatură scăzută sau stabilizare la un anumit pH. În comprimatele preparate într-un anumit mod, descompunerea acetildigitoxinei are loc aşa de lent, încît această formă farma-

ceutică poate fi considerată ca stabilă.

Fenomenul de izomerizare a acetildigitoxinei nu exercită o influență netă asupra valorii terapeutice a preparatului, pentru că cei doi izomeri au o activitate foarte apropiată dacă se găsesc în stare de echilibru în soluție, deși există mari diferențe între solubilitățile lor.

Studiile comparative asupra animalelor de laborator au demonstrat că soluțiile de acetildigitoxină preparate extemporaneu au aceeași activitate ca și cele conservate timp de 6 luni la + 5°.

I. Popa

INCOMPATIBILITĂȚILE MEDICAMENTULUI, **A. K. McIver,** Pharm. J., 1965, vol. 195, nr. 5 329, p. 609—612.

Unele combinații de medicamente pot fi periculoase. În afara incompatibilităților fizico-chimice, există și incompatibilitatea medicamentelor (interacțiuni ale medicamentelor). Încă de mult s-au semnalat astfel de incompatibilități, ca exemplu: sulfonamide — acid p-aminobenzoic și derivați (1940); potențarea de către alcool a barbituraților (1954) sau a antihistaminicelor (1963).

Utilizarea pe scară largă a inhibitorilor monoaminooxidazei (MAO) aduce noi probleme în domeniul incompatibilităților (de exemplu inhibitorul MAO și imipramina sau amitriptilina). S-au semnalat cazuri mortale cu imipramină + fenelzină și amitriptilină + fenelzină.

În 1958 s-a descris incompatibilitatea analgezice narcotice + inhibitor MAO (iproniazid + petidină); s-a sugerat că aceasta s-ar datori inhibării unei enzime care, în mod normal, metabolizează analgezicul.

Medicamentele simpaticomimetice sînt potențate de către un inhibitor MAO (fenelzină). Reacții grave s-au obținut cu amestecul fenilpropanolamină + fenelzină. Inhibitorii MAO nu se vor folosi în asociație cu nici un agent hipotensiv. Acești inhibitori sînt farmacologic incompatibili cu antihistaminice, alcool și anestezice, din cauza potențializării efectului sedativ.

Efecte secundare tipice apar în cursul tratamentului cu inhibitori MAO și consumul concomitent al unor alimente (brînză; factorul incriminat fiind tiramina, care are un efect presor după absorbția din intestine); cazuri mai des citate sînt cu tranilcipromina.

Blocajul neuromuscular produs de galamină (Flaxedil) sau tubocurarină este prelungit dacă este o depleție de potasiu (tratament cu diuretice tiazidice).

Dexamfetamina și alte medicamente simpaticomimetice antagonizează efectul hipotensiv al guanetidinei (pisică și cîine).

Astăzi, grupul imipraminei și al antidepresivilor este considerat farmacologic incompatibil cu medicamentele simpaticomimetice.

Există riscuri de hemoragie din partea anticoagulantelor; aspirina și fenilbutazona pot produce sîngerarea gastrică și, din această cauză, nu se va administra în același timp un anticoagulant (poate fi implicate, de asemenea, și activitatea antivitamină K a aspirinei). Este suspectat antagonsimul dintre barbiturați și anticoagulante (se ridică nivelul în protrombină și la înlăturarea barbituratului scade).

Efectul hipoglicemic al tolbutamidei este potențializat de sulfafenazol și fenilbutazonă.

Articolul este însoțit de un tabel cuprinzînd incompatibilități ale medicamentului, incluzînd medicamente care afectează sistemul nervos central (antidepresive, tranchilizante, hipnotice), sistemul cardiovascular (digitalice, diuretice tiazidice, hipotensive, anticoagulante) și medicamente folosite în anestezie și chirurgie.

I. Popa

INTERACȚIUNEA PARACLORMETAXILENOLULUI CU MACROMOLECULELE, **W. B. Breuninger, R. W. Goettsch,** J. Pharm. Sci., 1965, nr. 10, p. 1 487—1 490.

În ultimul timp, materialele polimere neionice au fost folosite foarte mult în formulele preparatelor galenice. Deși în mod obișnuit se consideră că acești polimeri sînt inerți din punct de vedere chimic, totuși mulți dintre ei reacționează în

soluţiile apoase cu moleculele medicamentelor dizolvate. Aceste reacţii pot duce la incompatibilităţi fizice, precum şi la inactivarea substanţelor conservante şi a agenţilor antimicrobieni adăugaţi. Efectul inhibitor al macromoleculelor neionice asupra conservanţilor fenolici a fost obiectul multor studii, în care s-a cercetat formarea de complecşi între fenoli şi polieteri cu polietilenglicolii, interacţiunea parabenilor şi a fenolilor cu polisorbatul 80 şi cu polietilenglicolul 4 000. S-a arătat că p-clorfenolul exercită o tendinţă mai mare decît fenolul de a reacţiona cu polisorbatul 80.

Paraclormetaxilenolul (PCMX) este un agent antimicrobian, folosit în ultimul timp în Anglia, solubil în apă şi a cărui solubilitate este mărită în soluţiile apoase prin prezenţa eterului monoetilic al polietilenglicolului 1 000. Această creştere a solubilităţii este atribuită încorporării PCMX în miceliile macromoleculei respective.

Autorii au căutat să obţină o apreciere cantitativă a interacţiunii PCMX cu diferite macromolecule, folosind metodele de studiu ale solubilităţii şi ale dializei. Macromoleculele studiate au fost : polivinilpirolidona (PVP), polietilenglicolul 6 000 (PEG 6 000) (Carbowax 6 000), polisorbatul 80, metilceluloza şi polimetilvinileter /anhidridă maleică (PVMA 119=Gantrez AN 119).

Metoda solubilităţii a fost folosită la studiul interacţiunii PVP, a polietilenglicolului 6 000 şi a eterului PVMA 119 cu PCMX la 30° şi la 40°, stabilindu-se că influenţa temperaturii asupra finităţii de fixare a antisepticului este redusă, pe cînd interacţiunea paraclorometaxilenol-polietilenglicol depinde de temperatură. Polisorbatul 80 prezintă cu PCMX o interacţiune mai intensă decît cu celelalte macromolecule cercetate.

Se expune o interpretare a mecanismelor posibile ale acestor interacţiuni. Tendinţa de fixare a PCMX pe polisorbatul 80 poate fi explicată printr-o asociere a hidrogenului acid al moleculei PCMX cu atomii nucleofili, ca oxigenul, din molecula macromoleculei. Este posibil ca să intervină, atît legăturile de hidrogen, cît şi formarea micelelor la solubilizarea PCMX de către polisorbatul 80.

M. Hunian

FORME FARMACEUTICE „DEPOT" PENTRU UZ ORAL, **M. Soliva, P. Speiser,** Pharm. Acta helv., 1966, vol. **41, nr. 3,** p. 176—191

La prepararea unui medicament „depot" ideal se urmăreşte : 1) o ridicare rapidă a concentraţiei în sînge; 2) un nivel constant pentru o perioadă dorită ; 3) o acţiune biologică susţinută ; 4) o reducere a intensităţii sau a frecvenţei efectelor secundare nedorite prin evitarea maximelor de concentraţie.

Pentru stabilirea dozei este nevoie să se cunoască, în primul rînd, viteza de eliminare a medicamentului din organism, repartizarea în organism a medicamentului resorbit, viteza de resorbţie la nivelul administrării, viteza cedării medicamentului din preparatul farmaceutic şi să se ţină seama şi de eventualele biotransformări.

Autorii propun formule pentru stabilirea dozei în preparatele cu cedare rapidă şi grafice ale concentraţiei în sînge la administrare unică şi la administrare repetată, comparativ cu preparatele „depot" şi preparatele „cu cedare susţinută".

Aceste formule includ constante de transport al medicamentului : din preparat în tubul digestiv (considerîndu-se că medicamentul este stabil) ; din tubul digestiv în organism (considerîndu-se că este ireversibil, fără reciclizare enterohepatică); din organism în produsele de excreţie (fără eventuale biotransformări), precum şi timpul maxim de acţiune dorit ca şi nivelul optim al concentraţiei (pentru stabilirea dozei de întreţinere).

Pentru ilustrarea modului de stabilire a dozei unor astfel de preparate este discutată aplicarea unei formule la un preparat model. În încheiere, se arată importanţa unui studiu iniţial biocinetic al medicamentului, introducerea rezultatelor obţinute în formulele matematice propuse şi utilizarea acestora la stabilirea parametrilor unui produs „depot" raţional.

Deşi aceste operaţii nu sînt simple, mai ales dacă se ţine seama şi de eventuala instabilitate în timp a medicamentului, există, totuşi, elementele minime, de care farmacistul să se poată servi la alegerea excipienţilor şi tipului de preparat „depot" adecvat naturii medicamentului.

E. Savopol

SOMMAIRE

Page

V. Pilea — *L'Orientation de l'activité de recherche dans le domaine du conditionnement des médicaments* 449

Travaux originaux. Recherches expérimentales

Al. Mavrodin, D. Oţeleanu, Aurora Morait, Elena Lehene, Ioana Şaramet — *Nouveaux diphénylsulfonuréthanes avec une éventuelle activité cytostatique (v). Dérivés de certains alcools alkyliques* 455

V. Ciocănelea, I. Ban, Gh. Suciu, L. Munteanu, Laurenţia Pastor, Letiţia Marcu — *Suppositoires à calmopyrine* 461

D. Monciu, Maria Miresco, Teodorina Popesco — *Le dosage de l'éthionamide en milieu non aqueux, avec applications à des produits pharmaceutiques* . .

Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — *Contribution à l'étude de l'isolement de l'isopimopinelline des fruits indigènes* d'Amii majus *L.* 467 473

Technique. Rationalisation du travail

E. Savopol — *La solubilisation (II)* 479

V. Ciocănelea, Otilia Bugnariu, Viorica Filipaş, Aurelia Rub-Saidac, Adriana Popovici, I. Tomoioagă, I. Marton, Iuliana Ţîrlea, O. Pop — *Formes médicamenteuses contenant des sels de calcium et de phosphore destinées à la thérapeutique infantile per os (IV). Granulats dilatés contenant des sels de calcium et de phosphore* 489

I. Cruceanu, E. Savopol, Despina Şerbănesco — *Expérimentation concernant l'utilisation dans les ordonnances d'un nouveau spasmolytique comme succédané de la papavérine* 493

Analyses 497

Comptes rendus 499

INHALT

Seite

V. Pilea — *Ausrichtung der Forschungstätigkeit auf dem Gebiete der Konditionierung von Arzneimitteln* 449

Originalarbeiten. Experimentelle Forschungen

Al. Mavrodin, D. Oţeleanu, Aurora Morait, Elena Lehene, Ioana Şaramet — *Neue Diphenylsulfornurethane mit eventueller cytostatischen Wirkung (V). Abkömmlinge gewisser Alkylalkohole* 455

V. Ciocănelea, I. Ban, Gh. Suciu, L. Munteanu, Laurenţia Pastor, Letiţia Marcu — *Kalmopyrintäpfchen* 461

D. Monciu, Maria Mirescu, Teodorina Popescu — *Mengenmässige Bestimmung von Äthionamid in nichtwässingem Medium, mit Anwendung auf pharmazeutische Präparate* 467

Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — *Zur Darstellung von Isopimpinellin aus den in Rumänien vorkommenden Früchten von* Ammi majus *L.* 473

Technik, Arbeitsrationalisierung

E. Savopol — *Die Loslichkeit (II)* 479

V. Ciocănelea, Otilia Bugnariu, Viorica Filipaş, Aurelia Rub-Saidac, Adriana Popovici, I. Tomoioagă, I. Marton, Iuliana Ţîrlea, O. Pop — *Medikamentöse Präparate mit Kalzium und Phosphorsalzen für die perorale Behandlung bei Kindern (IV). Expandierte Granulate mit Kalzium- und Phosphorsalzen* . . 489

I. Cruceanu, E. Savopol, Despina Şerbănescu — *Versuche der Anwendung eines neuen Spasmolystikums in der Rezeptur anstelle von Papaverin* 493

Rezensionen 497

Referate 499

CONTENTS

V. Pilea — *The trends of research activities in the field of drug conditioning* . . 449

Original studies. Experimental researches

Al. Mavrodin, D. Oţeleanu, Aurora Morait, Elena Lehene, Ioana Şaramet — *New diphenyl-sulphon-urethanes with possible cytostatic activity. (V) Derivatives of alkyl-alcohols* 455

V. Ciocănelea, I. Ban, Gh. Suciu, L. Munteanu, Laurenţia Pastor, Letiţia Marcu — *Calmopyrine suppositories* 461

D. Monciu, Maria Mirescu, Teodorina Popescu — *Dosage of ethyonamide in non-aqueus media, with application to pharmaceutical preparations* 467

Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — *Contributions to the study of isolation of isopimpinellyne from indigenous fruits of* Ammi majus *L.* 473

Technique. Work rationalization

E. Savopol — *The solubilization (II)* 476

V. Ciocănelea, Otilia Bugnariu, Viorica Filipaş, Aurelia Rub-Saidac, Adriana Popovici, I. Tomoioagă, I. Marton, Iuliana Ţîrlea, O. Pop — *Various drugs containing calcium and phosphorous salts, for peroral infantile therapy (IV). Expanded granules with calciu, and phosphorous salts* 489

I. Cruceanu, E. Savopol, Despina Şerbănescu — *Experiments concerning the use of a new spasmolytic drug as substitute of papaverin* 493

Reviews 497

Surveys 499

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

В. Пиля — *Ориентация исследовательской деятельности в области кондиционирования лекарственных препаратов* 449

А. Мавродин, Д. Оцеляну, Аурора Мораит, Елена Лехене, Иоана Шарамет — — *Новые дифенилсульфонуретаны, обладающие возможным цитостатическим действием.*; *Сообщение V.* Производные некоторых алкиловых спиртов 455

В. Чокэнеля, И. Бан, Г. Сучу, Л. Мунтяну, Лауренция Пастор, Летиция Марку — *Суппозитории, содержащие калмопирин* 461

Д. Мончу, Мария Миреску, Теодорина Попеску — *Количественное определение этионамида в безводной среде и его применение в различных фармацевтических препаратах* 467

Елена Тарпо, О. Конц, Марчела Георгиу — *К вопросу выделения изопимпинелина из плодов местного растения* Ammi majus L. 473

Техника. Рационализация труда

Э. Савополь — *Растворимость* (*сообщение II*) 479

В. Чокэнеля, Отилия Бугнариу, Виорика Филипаш, Аурелия Руб-Сайдак, Адриана Попович, Й. Томойоагэ, И. Мартон, Юлиана Цырля, О. Поп — *Содержащие соли кальция и фосфора медикаментозные препараты, предназначенные для лечения детей пероральным путем. Сообщение IV. Гранулы, содержащие соли кальция и фосфира* 489

И. Кручану, Э. Савополь, Деспина Шербэнеску — *Экспериментальные исследования по вопросу использования в рецептуре нового спазмолитического препарата, заменяющего папаверин* 493

РЕЦЕНЗИИ 497

РЕФЕРАТЫ 499

FARMACIA Nr. 8/1966

1966 OKT 11

SUMAR

Pag.

V. Pilea — *Orientarea activității de cercetare în domeniul condiționării medicamentelor* 449

Lucrări originale, Cercetări experimentale

Al. Mavrodin, D. Oțeleanu, Aurora Morait, Elena Lehene, Ioana Șaramet — *Noi difenilsulfonuretani cu eventuală activitate citostatică (V). Derivați ai unor alcooli alchilici* 455

V. Ciocănelea, I. Ban, Gh. Suciu, L. Munteanu, Laurenția Pastor, Letiția Marcu — *Supozitoare cu calmopirină* 461

D. Monciu, Maria Mirescu, Teodorina Popescu — *Dozarea etionamidei în mediu neapos, cu aplicații la preparate farmaceutice* 467

Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — *Contribuții la studiul izolării izopimpinelinei din fructele indigene de* Ammi majus L. 473

Tehnică. Raționalizarea muncii

E. Savapol — *Solubilizarea (II)* 479

V. Ciocănelea, Otilia Bugnariu, Viorica Filipaș, Aurelia Rub-Saidac, Adriana Popovici, I. Tomoioagă, I. Marton, Iuliana Țîrlea, O. Pop — *Forme medicamentoase cu săruri de calciu și fosfor destinate terapeuticii infantile perorale. IV. Granulate expandate cu săruri de calciu și fosfor* 489

I. Cruceanu, E. Savapol, Despina Șerbănescu — *Experimentări privind folosirea în receptură a unui nou spasmolitic ca înlocuitor al papaverinei* 493

Recenzii 497

Referate 499

Taxele poștale plătite în numerar conform aprobării D.G.P.Tc., nr. 560/16239/1966.

I. P. „Informația" — c. 3660 | 41 500 | Lei 6

E 2159

REFERALVA

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

R

ed. X.24.

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil : prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct : farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacție : farm. V. STANESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FIRȘIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. A. LABUD (Deva), prof. Al. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂȘOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN.

9

Septembrie 1966

ORSZÁGOS ORVOSTÖRTÉNETI KÖNYVTÁR 1883

**UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA**

**str. Progresului 8—10, raion 16 Februarie
telefon : 13.89.73**

AVIZ IMPORTANT

În atenţia cititorilor revistelor publicate de U.S.S.M.

Uniunea Societăţilor de Ştiinţe Medicale publică un număr de 20 reviste de specialitate. Pentru a vă asigura întreaga colecţie a revistelor care vă interesează, abonaţi-vă din timp, deoarece revistele se difuzează numai pe bază de abonamente, al căror cost este arătat în tabelul de mai jos.

Nr. crt.	Titlul revistei	Nr. de apariţii anuale	Costul unui abonament anual
1	Chirurgia	12	120
2	Dermato-Venerologia	6	60
3	Farmacia	12	72
4	Fiziologia normală şi patologică	6	72
5	Ftiziologia	6	60
6	Igiena	12	96
7	Medicina internă	12	108
8	Microbiologia, Parazitologia, Epidemiologia	6	60
9	Morfologia normală şi patologică	6	72
10	Munca sanitară	12	36
11	Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia	6	72
12	Obstetrica şi Ginecologia	6	60
13	Oftalmologia	4	40
14	Oncologia şi Radiologia	6	72
15	Oto-Rino-Laringologia	4	40
16	Pediatria	6	48
17	Revista sanitară militară	6	48
18	Spitalul	4	32
19	Stomatologia	6	60
20	Viaţa medicală	24	144

Nu se mai fac abonamente prin factorii poştali, iar publicaţiile nu se vor găsi de vînzare la librării, chioşcuri de difuzarea presei, Editura medicală sau U.S.S.M.

Abonamentele pe anul 1967 se fac numai pe un an întreg, plătindu-se anticipat şi integral costul lor.

Abonamentele se primesc la subfilialele şi filialele U.S.S.M. între 15 septembrie şi 25 noiembrie 1966.

Instituţiile care nu dispun de fonduri în trim. IV pot să facă abonamente prin comandă fermă pe care o trimit prin subfilialele U.S.S.M., în aceeaşi perioadă, cu obligaţia de a achita costul acestora în trimestrul I. 1967, indicînd în comandă contul de virament al instituţiei respective.

EDITURA MEDICALĂ

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

VOLUMUL XIV Nr. 9 SEPTEMBRIE 1966

Ciuperci cu acțiune psihotropă

A. IONICĂ

Lucrare efectuată la Laboratorul de botanică farmaceutică, Facultatea de farmacie

Proprietățile psihotrope ale unor specii de ciuperci, denumite de specialiști și ciuperci halucinogene, au fost și încă sînt folosite foarte mult de unele popoare ale Americii centrale, Asiei meridionale, Chinei, Japoniei, ale insulelor Borneo și Madagascar.

Lucrările privind aceste plante, începînd din secolul al XVI-lea pînă în 1953, s-au axat numai pe descrierea relațiilor dintre aceste ciuperci și tradițiile, obiceiurile culinare, religia, artele plastice și istoria popoarelor respective. Autorii primelor scrieri au fost spaniolii. Chiar de la începutul secolului al XVI-lea oamenii de știință spanioli au rămas profund impresionați de aspectele dramatice pe care le prezentau indigenii din ținuturile Mexicului, după ingerarea acestor ciuperci.

Datorită proprietăților lor psihotrope, atribuite de băștinași unor forțe divine, aceste ciuperci au avut și au o mare valoare de schimb ; ele se folosesc în anumite ocazii și comportă un anumit ritual.

Deși aceste ciuperci sînt folosite de aproape toți băștinașii, numai unii dintre ei cunosc locul unde ele cresc și timpul de recoltare, secret pe care aceștia îl transmit din generație în generație.

Începînd din anul 1953, studiul ciupercilor halucinogene a intrat pe un nou făgaș, axîndu-se în special pe identificarea și stabilirea poziției sistematice a lor, pe izolarea principiilor răspunzătoare de acțiunea psihotropă și cunoașterea structurii lor chimice — pe sinteza și farmacologia lor.

I. IDENTIFICAREA ȘI STABILIREA POZIȚIEI SISTEMATICE A CIUPERCILOR HALUCINOGENE

Rezultatele studiilor privind această problemă reprezintă fructul unei strînse colaborări dintre R. Gordon Wasson și Valentina Pavlovna Wasson, pe de o parte, și Roger Heim, marele micolog francez, pe de alta.

În acest scop, soții Wasson (1) s-au deplasat în regiunile Americii centrale și în special în Mexic, timp de 4 ani (1953—1957), participînd la agapele nocturne, cu care ocazie au putut intra în posesia ciupercilor halucinogene.

Materialul recoltat a fost trimis la „Muzeul de istorie naturală din Paris", unde Roger Heim, în colaborare cu Roger Cailleux, au început studiile în vederea identificării lui. Roger Heim a participat şi el împreună cu soţii Wasson la o agapă fungică din regiunile Mexicului.

Studiul asupra numeroaselor probe de ciuperci halucinogene, recoltate din diferitele regiuni ale Americii centrale, unde aceste plante sînt consumate, a permis profesorului Heim şi colaboratorilor lui să precizeze că aceste ciuperci aparţin la trei genuri din familia *Agaricaceae* şi anume : *Psilocybe, Stropharia* şi *Conocybe.*

Descrierea şi taxinomia făcută, atît pe material recoltat la faţa locului, cît şi pe material cultivat în Laboratorul de Criptogamie al Muzeului din Paris, au stabilit că ciupercile halucinogene folosite de popoarele indigene din America centrală aparţin următoarelor specii : *Stropharia cubensis* Earle, *Psilocybe semperviva* Heim et Cailleux — *Stirpe caerulescens, Psilocybe caerulescens* Murill, var *Mazatecorum* Heim cu cele două forme heliophilă şi ombrophilă şi varietatea *nigripes* Heim, *Psilocybe acutissima* Heim, *Psilocybe hoogshageni* Heim. *Psilocybe cordispora* Heim, *Psilocybe mixacensis* Heim, *Psilocybe yungensis Singer* et Simth, *Psilocybe mexicana* Heim *(Psilocybe Wassonii)* Heim, *Psylocybe Aztecorum* Heim, *Psilocybe Zapotecorum* Heim, *Conocybe siligineoides* Heim.

Merită să subliniem că cercetătorii care s-au ocupat cu identificarea acestor ciuperci, pentru a se convinge de acţiunea lor halucinogenă, au completat studiile de sistematică cu experienţe personale, fie la faţa locului, fie în laborator, ingerînd cantităţi variabile aproape din fiecare specie indicată mai sus (1, 3, 4). În timpul acestor experienţe ei au descris, cu lux de amănunte, toate fenomenele senzoriale determinate de aceste ciuperci, descrieri care au fost confirmate de cercetările farmacologice ulterioare făcute cu substanţele active izolate din aceste ciuperci.

II. IZOLAREA ŞI STABILIREA STRUCTURII CHIMICE A SUBSTANŢELOR RĂSPUNZĂTOARE DE ACŢIUNEA PSIHOTROPĂ A CIUPERCILOR

O dată speciile halucinogene identificate, cercetătorii de la Laboratorul de Criptogamie din Paris, în colaborare cu cei de la Laboratorul de cercetări de chimie farmaceutică al Casei „Sandoz", şi-au axat studiile pe cultura acestor ciuperci în mic, apoi la scară industrială, în vederea izolării principiilor active.

Subliniem să aceste cercetări au fost destul de anevoioase, deoarece unele din aceste ciuperci nu cresc în natură decît în timpul unei perioade limitate, în cantităţi reduse, în habitaturi particulare şi puţin accesibile.

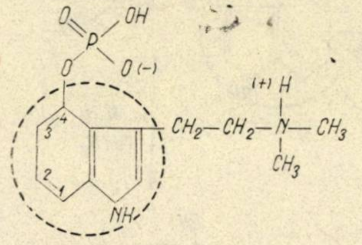
Rezultate spectaculare au fost obţinute cu speciile : *Psilocybe mexicana* şi *Psilocybe semperviva,* care au putut fi cultivate, atît pe medii naturale, plecînd de la carpofori, cît şi *in vitro,* în condiţii aseptice şi pe medii artificiale.

În special, culturile acestor două ciuperci au permis cercetătorilor (6, 7, 8, 9) să extragă substanţele chimice cu acţiune psihotropă.

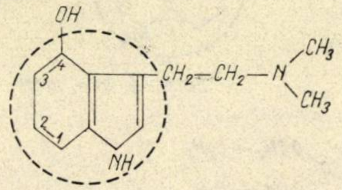
Considerăm important să prezentăm, în linii mari, evoluţia cercetărilor privind extragerea acestor principii active. Fie carpoforii, fie scleroţii sînt supuşi unei extracţii metanolice, iar reziduul de la evaporarea extractului metanolic este tratat succesiv cu eter de petrol, cloroform şi apoi cu amestec de cloroform-alcool, pentru a elimina substanţele balast. Reziduul astfel obţinut este dizolvat într-un mic volum de apă, care este tratat cu alcool absolut, în vederea îndepărtării oricărei urme de substanţă-balast. Reziduul rezultat de la evaporarea lichidului hidroalcoolic este cromatografiat pe o coloană de celuloză, pulverizată

cu butanol saturat cu apă. Prin separarea diverselor fracţiuni şi experienţe personale, s-au putut izola două fracţiuni cu acţiune halucinogenă, amîndouă dînd pozitiv reacţia Keller ($Cl_3Fe + CH_3 - COOH + H_2SO_4$ concentrat).

O fracţiune, în cantitate mică, se colorează în albastru ce trece în violet, iar cealaltă, în cantitate mult mai mare, se colorează de la început în violet. Cercetările minuţioase de laborator şi folosirea mijloacelor de investigaţie ştiinţifică cele mai moderne au stabilit că răspunzătoare de acţiunea psihotropă a acestui grup de ciuperci sînt două substanţe denumite de autor *psilocibină* (formula 1) şi *psilocină* (formula 2). Proporţia acestor substanţe variază de la spec'e la specie, *psilocibina* predominînd în toate cazurile.



Psilocibină



Psilocină

Studiile spectrale în ultraviolet (U.V.) a acestor substanţe au arătat că amîndouă au la bază un nucleu indolic, substituit în ciclul benzenic. De asemenea, s-a mai putut stabili că *psilocibina* conţine în molecula ei o grupare fosforică. Toate aceste cercetări au dus la concluzia că psilocibina este esterul fosforic al 4-oxi-dimetiltriptaminei, iar *psilocina* este o psilocibină defosforilată.

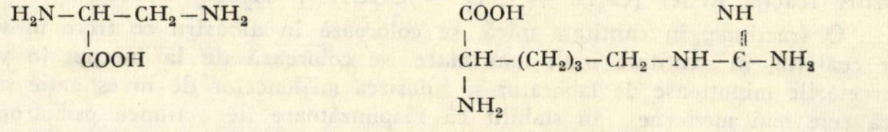
Rezultatele încurajatoare ale cercetărilor farmacologice făcute cu aceste două substanţe izolate din ciuperci, pe de o parte, cît şi faptul că psilocibina şi psilocina se găsesc în cantitate foarte mică, au determinat pe cercetătorii Hofmann, Frey, Ott, Petrzilka şi Troxler (10) de la Casa „Sandoz", să treacă la sinteza acestor două substanţe, plecînd de la benzil-4-oxi-indol, după schema din fig. 1.

În 1961, Brack şi colab., (11) precizează biogeneza psilocibinei, arătînd că ea rezultă din triptofan, prin decarboxilarea, dimetilarea şi fosfohidroxilarea lui în poziţia 4, după schema din fig. 2.

Studiile, încununate de succes, privind descoperirea psilocibinei şi psilocinei au stimulat foarte mult, în ultimii ani, cercetările în domeniul fitochimiei fundamentale. Aceste studii au arătat rolul multiplu şi variat al triptofanului în biogeneza unor principii active, existente, atît în lumea plantelor superioare (alcaloizi cu nucleul indolic), cît şi a celor inferioare.

Mentzer şi O. Fatianoff (17) afirmă că, fără îndoială, numărul substanţelor elaborate de plante plecînd de la acest aminoacid heterociclic va creşte pe zi ce trece. Merită să mai subliniem că punerea în evidenţă a proprietăţilor psihotrope ale psilocibinei şi psilocinei au stimulat, de asemenea, studiile privind natura chimică răspunzătoare de acţiunea neurotoxică a altor specii de plante. Dintre aceste studii, amintim pe cele ale lui Beemasankara şi Venkateswarlu (18), din 1961, şi pe ale lui Bell (19), din 1962, care au precizat că acidul α-diaminobutiric este, alături de acidul α-amino Σ-guanidino-caproic (homoarginină), răspunzător de acţiunea neurotoxică, semnalată cu mulţi ani în urmă sub denumirea

de neurolatirism, a semințelor de diverse specii de *Lathyrus*, dintre care unele cresc și în țara noastră.



Acidul α−diamino−butiric *Acidul α−amino−Σ−guanidino−caproic*

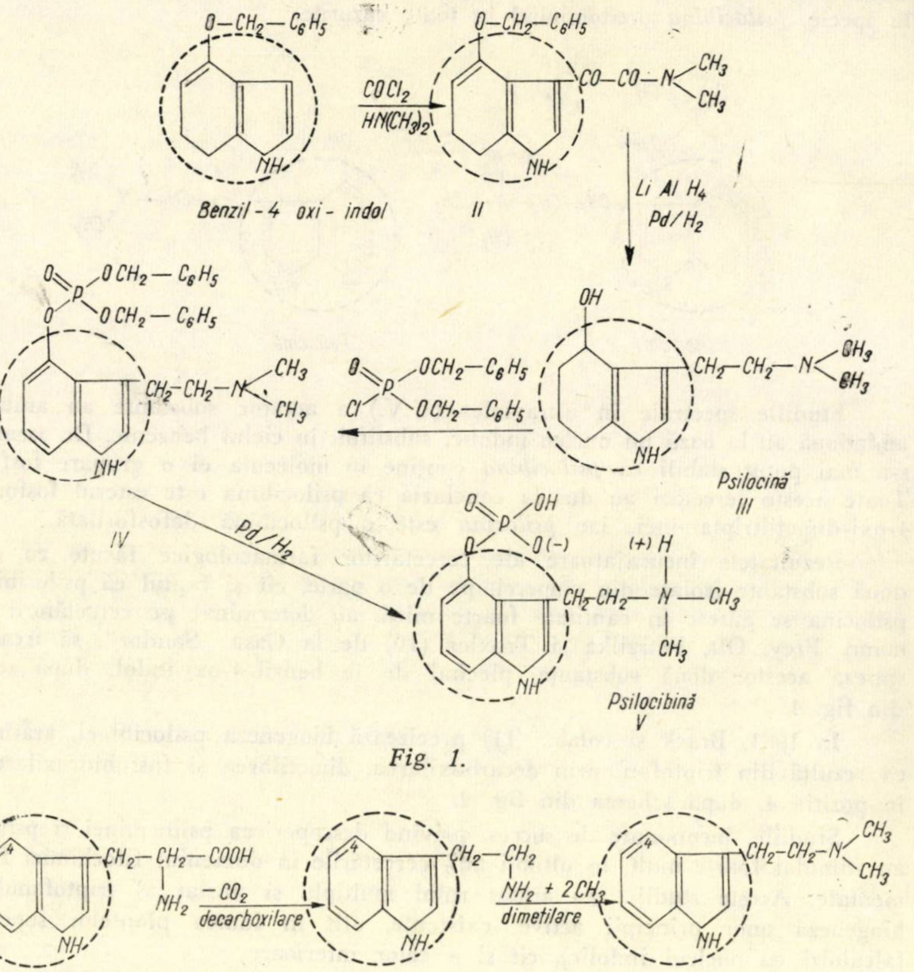


Fig. 1.

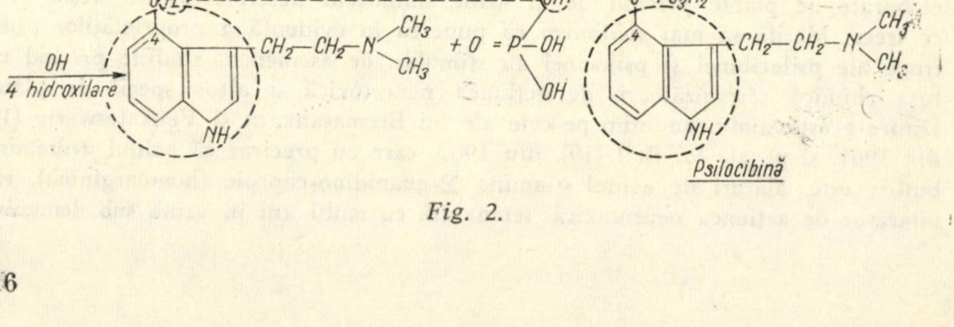


Fig. 2.

Toate aceste exemple demonstrează din plin, că celula vegetală este un imens laborator cu posibilităţi multiple de a sintetiza o infinitate de substanţe chimice — multe încă necunoscute şi dintre care cu siguranţă că unele sînt înzestrate cu importante proprietăţi terapeutice, — ce aşteaptă numai ca fitochimiştii să le izoleze.

Cercetătorii de la Laboratoarele de Criptogamie din Paris, după izolarea şi apoi sintetizarea psilocinei şi psilocibinei, au pus la punct procedee cromatografice calitative şi cantitative pentru studiul acestor principii active în diversele *Agaricaceae* existente în Indiile Americane.

În urma studiilor cromatografice, Heim a ajuns la concluzia că fiecare substanţă psihotropă, cît şi totalul lor din diferite specii variază în limite destul de mari de la o specie la alta. Amintim că procedeele cromatografice pentru controlul substanţelor psihotrope din ciuperci folosesc hîrtie Whatman nr. 1, iar ca lichid de irigare butanol saturat cu apă ; developarea spoturilor se face cu o soluţie de p-dimetil-aminobenzaldehidă, după o prealabilă păstrare un timp limitat a cromatogramelor în atmosferă de HCl. În aceste condiţii, apariţia unor spoturi de culoare violetă sau albastră indică prezenţa psilocinei şi psilocibinei. Se înţelege de la sine că apariţia culorii se datoreşte prezenţei nucleului indolic existent în molecula acestor substanţe, la fel ca şi în cazul alcaloizilor din cornul de secară.

III. FARMACOLOGIA PSILOCINEI ŞI PSILOCIBINEI

Farmacologia acestor substanţe a comportat cercetări de laborator şi cercetări psihofiziologice şi chimice.

Cercetările de laborator au fost efectuate pe animale şi organe izolate, iar altă serie de cercetări au folosit experienţele personale (autoexperinţele) întreprinse în special de farmacologii de la firma „Sandoz".

Cercetările pe animale şi organe izolate (12) au dus la concluzia că cele două substanţe, deşi nu au o activitate evidentă asupra sistemului periferic, totuşi ele produc o serie de efecte neurovegetative, cum sînt : dilatarea pupilei, piloerecţia, hipertermia, tahicardia, tahipneea, hiperglicemia etc. Cele mai multe din aceste efecte se pare că sînt datorite unor stimulări centrale care afectează în special sistemul simpatic.

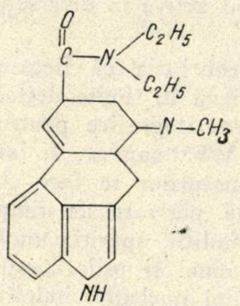
Pentru experienţele personale (13) s-au folosit, în general, cca. 6 mg de substanţă dizolvată într-o foarte mică cantitate de apă, cu care s-a îmbibat o bucată de zahăr şi s-a administrat sublingual. După 25—45 de minute de la administrarea substanţei, cercetătorii în cauză au simţit o diminuare a amplitudinii respiratorii, uşoară ameţeală, extremităţi grele ca plumbul. După o oră de la ingerare apare starea euforică, iar vederea începe să se modifice. La lumină artificială, totul pare auriu, figurile celor din jur par icterice, culorile roşu şi galben sînt cele mai uşor de perceput, viziunile colorate însă dispărînd cînd se închid ochii. Liniile orizontale parcă prezintă mişcări ondulatorii.

Subliniem că, atît psilocibina, cît şi psilocina, administrate oral la om, au produs aceleaşi reacţii psihice şi somatice.

O altă caracteristică a modificărilor psihice produse de aceste substanţe este aceea că individul în cauză pierde noţiunea de timp, iar ideea de durată este adînc modificată. Cel care ingerează substanţa are impresia că persoanele care l-au părăsit în acel moment sînt absente de un timp îndelungat. Subiectul are impresia că experienţa a început de foarte mult timp. După 2 ore şi jumătate

starea euforică cedează din intensitate, iar după 4 ore individul revine aproape complet la normal, dar are încă greutate în membre şi ameţeli. Puterea de muncă şi somnul revin la normal în orele următoare.

Faptul că cele două substanţe, psilocina şi în special psilocibina, răspunzătoare de acţiunea psihotropă a acestor ciuperci, produc efecte euforice de durată mai mult sau mai puţin îndelungată, fără a prezenta fenomene secundare neplăcute, a determinat pe specialişti să extindă cercetările prin studii psihofiziologice şi clinice (14, 15, 16). La abordarea acestor cercetări a mai contribuit şi înrudirea chimică dintre psilocină şi psilocibină cu LS_{25}, substanţă cu acţiune psihotropă verificată, toate avînd la bază nucleul indolic.



L. S. 25
(Dietilamida acidului lisergic)

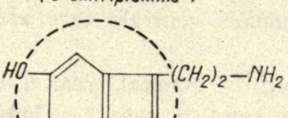
Studiile psihofiziologice şi clinice au dus la concluzia că, într-adevăr, psilocibina produce stare de euforie, caracterizată prin destindere, mulţumire de sine, satisfacţie profundă. Uneori apar viziuni colorate sub formă de cercuri luminoase, viziuni caleidoscopice etc.

Studiul din ultimii 15 ani al acestor ciuperci şi în special izolarea substanţelor răspunzătoare de acţiunea lor psihotropă, ca şi stabilirea structurilor chimice, prezintă o deosebită importanţă.

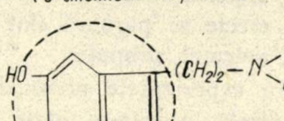
După Hofmann şi colab., psilocibina este prima substanţă indolică fosforilată, care a fost izolată, pînă în prezent din regnul vegetal. De asemenea, psilocibina şi psilocina sînt primii derivaţi metilaţi ai triptaminei în care hidrogenul de la C_4 al ciclului benzenic este substituit printr-un OH esterificat sau nu.

Se ştie că o serie de substanţe cu nucleu indolic, mai mult sau mai puţin înrudite între ele, au acţiune psihotropă. În sprijinul acestei afirmaţii, amintim serotonina (5 oxi-triptamina), bufotenina (5 oxi-dimetiltriptamina) şi bufotenidina (baza cuaternară a bufoteninei).

Serotonină
(5 oxitriptamină)

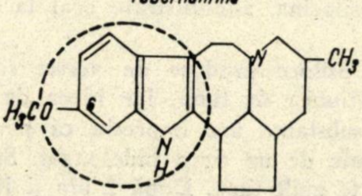


Bufotenină
(5 oxidimetil-triptamină)

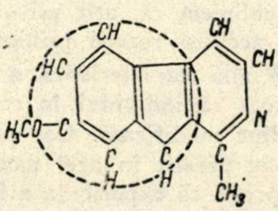


Nu trebuie pierdută din vedere nici acţiunea psihotropă cu care sînt înzestraţi unii alcaloizi, tot cu nucleu indolic, ca: tabernantina, harmina şi reserpina.

Tabernantină



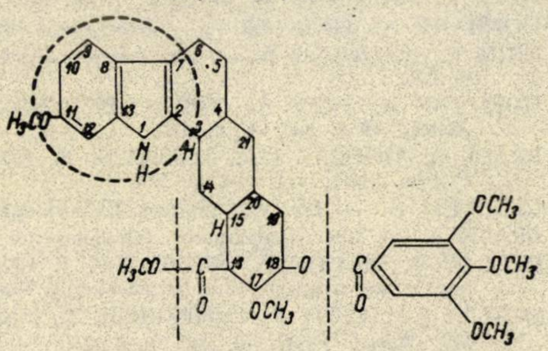
Harmină



Apariția proprietăților psihotrope la psilocibină și psilocină aduce un argument în plus în legătură cu rolul nucleului indolic în geneza activității psihotrope la substanțele naturale.

Faptul că psilocibina și psilocina, în doze egale, după cum reiese din cercetările farmacologice și clinice, prezintă aceleași reacții psihice și somatice și de aceeași intensitate sugerează ideea că prezența grupării fosforil din molecula psilocibinei nu are nici un rol în geneza activității psihotrope. Desigur că nu trebuie trecută cu vederea nici înrudirea structurală care există între cele două substanțe răspunzătoare de acțiunea psihotropă a ciupercilor halucinogene și dietilamida acidului lisergic (L.S.25), ale cărei proprietăți psihotomimetice sînt unanim recunoscute.

Rezerpină (Serpasil)



Făcînd o analiză mai profundă a corelației dintre structura chimică și activitatea farmacodinamică a psilocinei și a psilocibinei, pe de o parte și a dietilamidei acidului lisergic pe de alta, Hofmann și colab. au ajuns la concluzia că geneza activității psihotrope, într-o substanță naturală sau de sinteză, este condiționată de prezența nucleului indolic în molecula ei și este amplificată prin substituirea hidrogenului de la C_8 printr-o grupare atomică.

Faptul că dietilamida acidului lisergic este mult mai activă decît psilocina și psilocibina sugerează ideea că însăși natura chimică a grupărilor atomice poate să amplifice sau să diminueze activitatea psihotropă a unei substanțe de natură indolică.

Trecerea în revistă a cercetărilor recente în legătură cu ciupercile cu acțiune psihotropă, cît și izolarea penicilinelor și a altor antibiotice, tot din ciuperci, demonstrează importanța științifică și terapeutică pe care o prezintă studiul acestei clase de plante.

Descoperirea rolului nucleului indolic în geneza proprietăților psihotrope va deschide, cu siguranță, noi căi cercetărilor viitoare de care va putea să beneficieze din plin terapeutica, la fel cum altă dată descoperirea nucleului tropanic, din molecula cocainelor, a avut un rol preponderent în studiile legate de obținerea unor anestezice de sinteză. Însăși obținerea dietilamidei acidului lisergic n-ar fi fost posibilă fără izolarea și stabilirea structurii chimice a alcaloizilor din cornul de secară.

Aceste exemple demonstrează multiplele perspective pe care le deschide studiul complex al substanțelor chimice elaborate de celula vegetală.

Atenția deosebită care se acordă în prezent cercetărilor științifice cu caracter fundamental și aplicativ impune specialiștilor noștri să aprofundeze studiul chimic al *florei micologice* indigene, atît de bogată și variată în specii ; cu siguranță că aceste cercetări vor conduce la izolarea de substanțe noi și valoroase din punct de vedere terapeutic.

BIBLIOGRAFIE

WASSON G. R. — Les champignons Hallucinogènes du Mexique, Paris, 1958, p. 15.

HEIM R. — Les champignons Hallucinogènes de Mexique, Paris, 1958, p. 123.

HEIM R. — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1957, vol. 245, p. 597.

HOFMANN A. — Les champignons Hallucinogènes du Mexique,, Paris, 1958, p. 278.

HEIM R., BRACK A., KOBEL H., HOFMANN A., CAILLEUX R. — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1957, vol. 246, nr. 159, p. 1 346.

HOFMANN A., HEIM R., BRACK A., KOBEL H. — *Experientia* (Basel), 1958, p. 107.

HEIM R., HOFMANN A. — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1958, vol. 247, p. 557.

HOFMANN A., TROXLER F. — *Experientia* (Basel), 1959, nr. 15.

HEIM R., HOFMANN A. — Les champignons Hallucinogène du Mexique, Paris, 1958, p. 258.

HOFMANN A., FREY A., OTT H., PETRZILKA TH., TROXLER F. — *Experientia* (Basel), 1958, nr. 14, p. 397.

BRACK A., HOFMANN A., KOLBERER F., KOBEL H., RUTSCHMAUN J. — *Arch. Pharm.*, 1961, vol. 294, p. 230.

CERLETTI A. — Les champignons Hallucinogènes du Mexique, Paris, 1958, p. 268.

BRACK A. — Les champignons Hallucinogènes du Mexique, Paris, 1958. p. 280.

DELLAY J., PICHOT P., NICOLAS P. J. CHARLES — Première Réunion internationale de neuro-psycho-pharmacologie, Roma, septembrie, 1958.

DELLAY J., PICHOT P., LEMPERIÈRE T., NICOLAS P. J. CHARLES — *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 1958, vol. 247, p. 1 235.

DELLAY J., PICHOT P., LEMPERIÈRE T., NICOLAS P. J.-CHARLES, DUETIN A. M. — Les champignons Hallucinogènes du Mexic, Paris, 1958, p. 287.

MENTZER C. H., FATIANOFF O. — Actualités de Phytochimie fondamentale, Ed. Wasson, Paris, 1964.

BHEEMASSANKARA RAO CH., VENTKATESWARLU V. — *J. Organic Chem.*, 1961, vol. 26, p. 4 529.

BELL E. A. — *Nature (Lond.)*, 1962, vol. 193, p. 1 078.

Articol intrat în redacție la 9.VI.1966.

Indicele de clasificare : 582.28:615.789

FARMACIA
vol. XIV, nr. 9, anul 1966

Studiu spectrofotometric asupra complexului de Fe (III) cu saliciltiosemicarbazonă

I. GRECU, MARIA NEAMȚU, SILVIA BARBU

Lucrare efectuată la Facultatea de farmacie, I.M.F. Cluj

În lucrări anterioare am studiat reinecații vanilin-tio-semicarbazon metalici (1), cît și influența diferiților substituenți atrăgători sau respingători de electroni din moleculele unor tiosemicarbazone ale Hg (II) (2).

Studiind combinațiile saliciltiosemicarbazonei cu Co (III), Fe (III), Cr (III), A. V. Ablov și N. G. Gerbelen (3) izolează, în funcție de mediu, compuși de tipul $[Me(Htsc)_2]^+ \cdot nH_2O$ și $[Me(tsa)_2]^-$ diverși colorați cu structură octaedrică.

Continuînd cercetările noastre privitoare la unele tiosemicarbazone metalice, am constatat că Fe (III) formează, în mediu alcalin (pH 9—13), în prezența unui exces de saliciltiosemicarbazonă, un compus solubil și stabil, colorat în verde. În prezentul articol, comunicăm rezultatele obținute de noi, privitoare la studiul spectrofotometric asupra sistemului Fe (III) saliciltiosemicarbazonă, în care am urmărit : condițiile optime (t, pH, R), la care cei doi componenți reacționează în mediul respectiv, formînd compusul colorat.

Am mai studiat :

— compoziția compusului, format în condițiile de lucru prin metoda seriilor izomolare a lui P. Jobb ;

— calcularea constantei de instabilitate a complexului colorat ;

— determinarea electrofotometrică a Fe (III) ca atare sau asociat din produsul „Tonofer".

STABILIREA CONDIȚIILOR OPTIME DE FORMARE A COMPUSULUI COLORAT

Reactivi :

Soluție de clorură de fier (III), preparată prin dizolvarea într-un balon cotat de 1 000 ml a 0,078 20 g Fe_2O_3 p. a. într-o cantitate minimă de HCl concentrat și completat la semn cu apă distilată.

— Soluție de saliciltiosemicarbazonă, obținută prin dizolvarea a 0,15744 g în $\simeq$ 50 ml alcool absolut și completat cu apă distilată la un volum de 500 ml.

— Soluție de amoniac 25%.

Variaţia extincţiei, în funcţie de filtru este dată în fig. 1, din care se observă că extincţia este maximă la filtrul S_{61} ($\lambda = 660$ mμ).

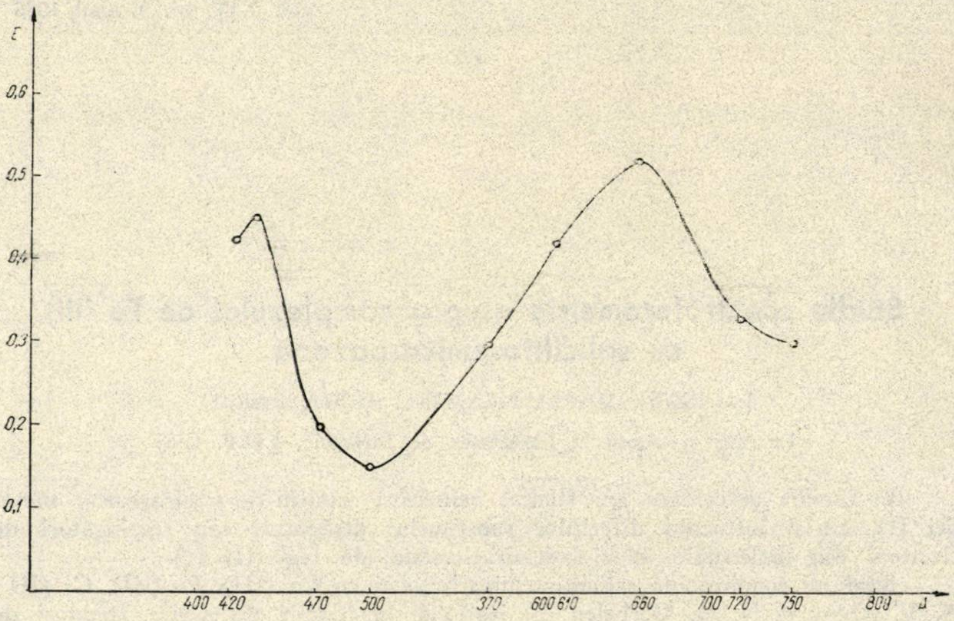


Fig. 1. — Variaţia extincţiei în funcţie de filtru.

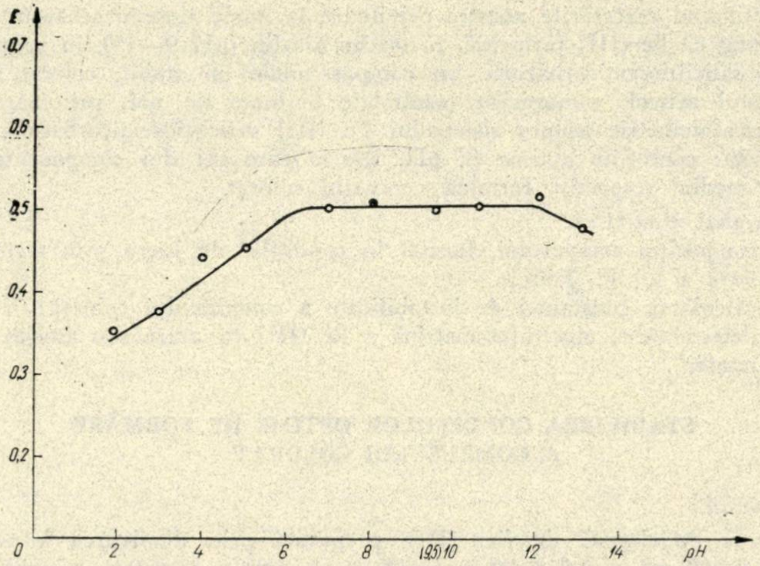


Fig. 2. — Variaţia extincţ'ei în funcţie de pH.

Variaţia extincţiei în funcţie de pH este dată în fig. 2, din care rezultă că extincţia este maximă la pH cuprins între 7 şi 12.

Variaţia extincţiei în funcţie de timp este dată în fig. 3, din care rezultă o stabilitate în timp a complexului colorat, începînd de la 15 minute.

Variaţia extincţiei faţă de excesul de reactiv este dată în fig. 4.

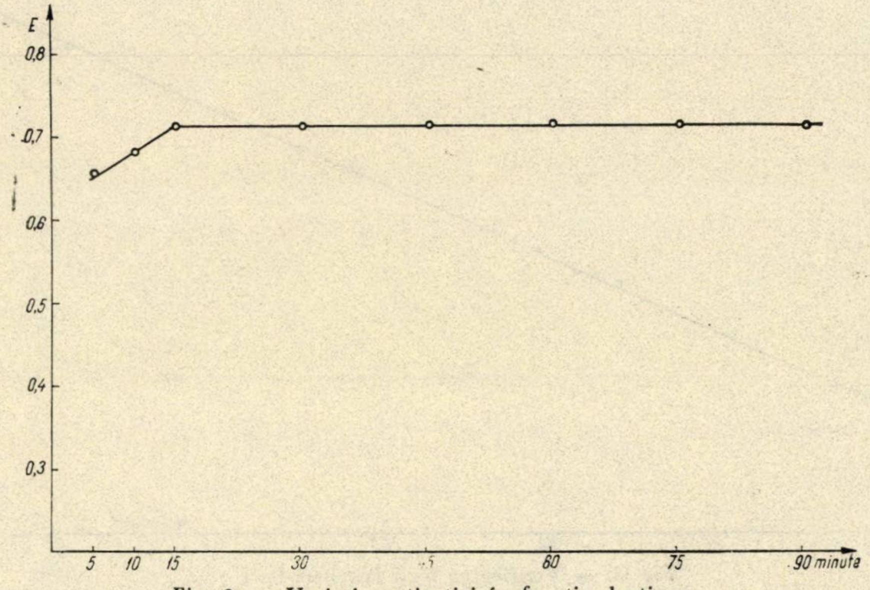


Fig. 3. — Variaţia extincţiei în funcţie de timp.

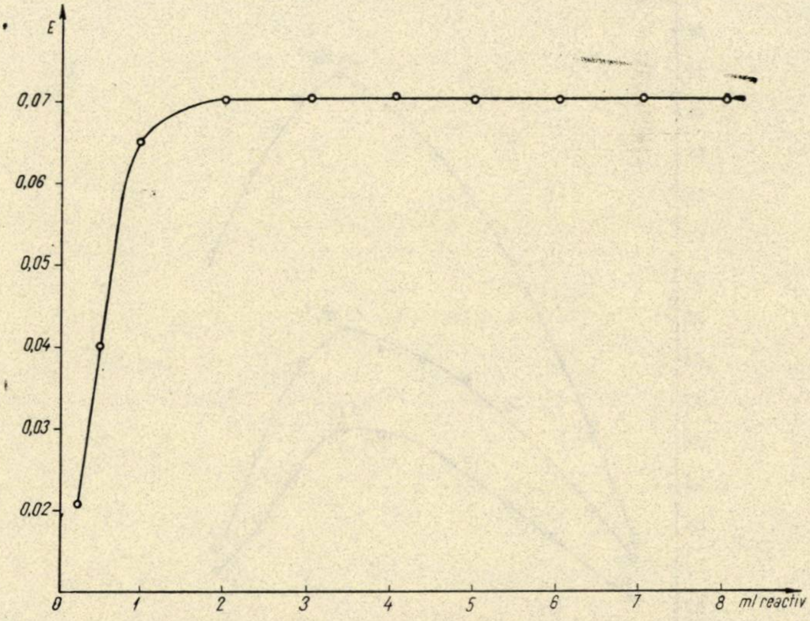


Fig. 4. — Variaţia extincţiei în funcţie de excesul de reactiv.

Pentru stabilirea domeniului de concentraţie în care compusul colorat al Fe (III) cu saliciltiosemicarbazonă, se supune legii Lambert-Beer, am procedat astfel :

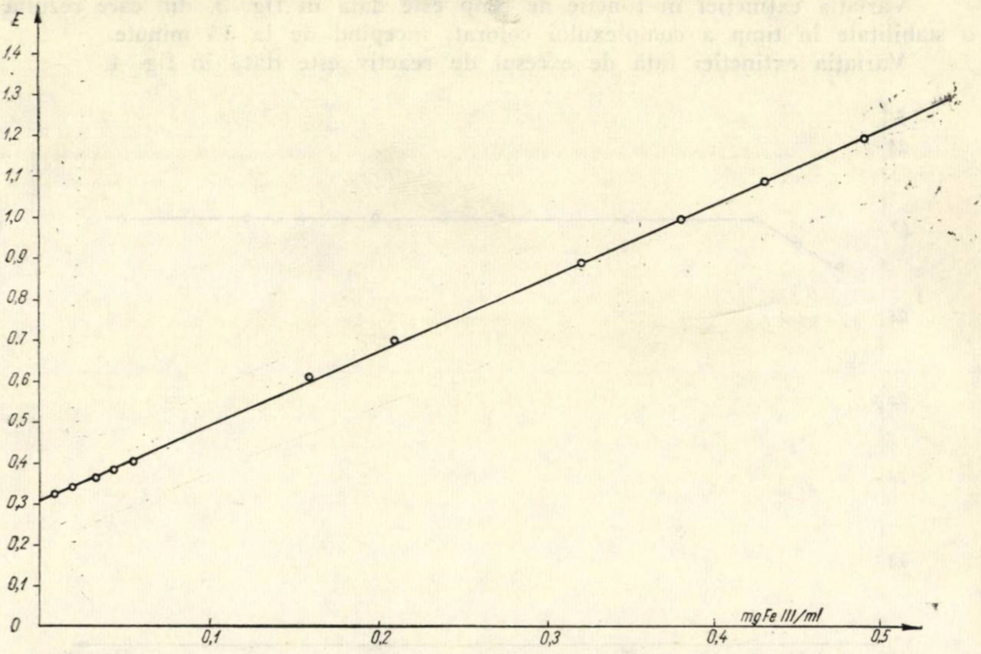


Fig. 5. — Verificarea legii Lambert-Beer.

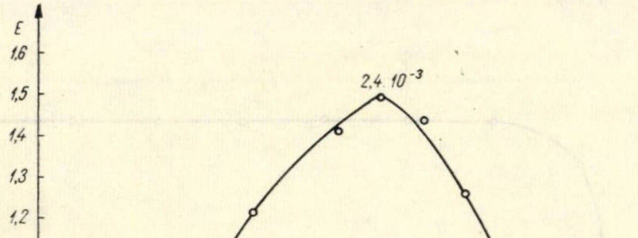


Fig. 6. — Variaţia extincţiei în funcţie de concentraţia componenţilor (serii izomolare).

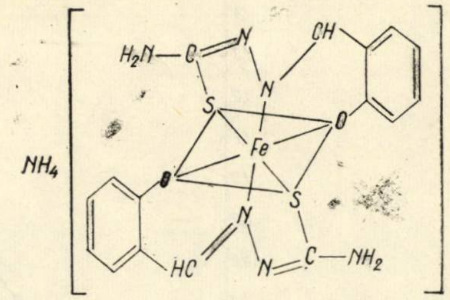
În 10 baloane cotate, de 50 ml, se măsoară, cu ajutorul unei biurete, cantități variabile de soluții de Fe (III), cuprinse între 0,2 și 8 ml ; se adaugă 40 ml soluție de saliciltiosemicarbazonă, 1 ml NH_4OH concentrat și se completează la semn cu apă distilată. Citirile au fost efectuate la λ = 660 mμ, folosind un fetometru Pulfrich-Zeiss, după 15 minute de la pregătirea probelor. Rezultatele obținute sînt trecute în fig. 5, din care rezultă că metoda permite determinarea colorimetrică a Fe (III) în cantități cuprinse între limitele 0,001 și 0,5 mg/ml.

DETERMINAREA RAPORTULUI STOICHIOMETRIC AL COMPLEXULUI : Fe (III) SALICILTIOSEMICARBAZONĂ (SALTSC) ÎN SOLUȚIE

Pentru determinarea raportului stoichiometric sub care reacționează cei doi componenți am folosit metoda variațiilor continue a lui P. Jobb (4), măsurîndu-se extincțiile amestecurilor de soluții echimoleculare.

În figura 6 sînt reprezentate valorile extincțiilor în funcție de compoziția amestecurilor soluțiilor echimoleculare.

Din examinarea fig. 6, se constată că raportul stoichiometric în care se combină componenții este de 1 : 2.



Ținînd seama de acest raport de combinare a componenților, ca și de lucrările lui Ablov și Gerbelen, privitoare la unele tiosemicarbazone ale unor metale tranziționale, presupunem că complexul studiat de noi $[Fe(Saltsc)_2]NH_4$ poate fi formulat, probabil, ca în formula 1.

Modul de lucru :

În 11 baloane cotate de 25 ml se introduc, măsurînd cu biurete 2, 4, 6, 8.......22 ml soluție de Fe (III) și diferența pînă la 24 ml soluție echimoleculară de saliciltiosemicarbazonă. Se adaugă, în fiecare balon, 1 ml de soluție amoniac concentrat și după 15 minute se determină extincția, folosind filtrul nr. 4 (λ = 440 mμ) la un fotometru Fek-56.

DETERMINAREA CONSTANTEI DE INSTABILITATE A COMPLEXULUI

Pentru determinarea constantei de instabilitate a complexului studiat, am folosit metoda seriilor neechimoleculare a lui P. Jobb (4).

În acest scop s-au studiat amestecuri neechimoleculare de Fe(III) — saliciltiosemicarbazonă. În figura 7 sînt date curbele variației extincției, în funcție de compoziția amestecurilor de soluții neechimoleculare.

După determinarea pe fiecare curbă a compoziției maxime corespunzătoare valorii maxime a extincției și cunoscîndu-se concentrația celor două soluții, cît și raportul său stoichiometric, din studiul soluțiilor neechimoleculare, am calculat constanta de instabilitate, aplicînd formula lui Jobb :

$$K = \frac{C^{m+n-1}\ p^{n-1}\ [(pm+n)\ x-n)]^{m+n}}{[(m^{n-1}\ n^{m-1}\ (p-1)^{m+n-1})]\ [n-(m+n)x]}$$

În condiţiile noastre ($m = 1$, $n = 2$), formula devine :

$$K = \frac{C^2 p \, [(p+2) \, x - 2]^3}{(p-1)^2 \, (2-3 \, x)}$$

în care : C = concentraţia molară a soluţiei de Fe (III) ;

p = raportul concentraţiilor molare ale soluţiilor de saliciltiosemicarbazonă faţă de concentraţia molară a soluţiei de Fe(III) ;

m şi n = coeficienţii celor 2 constituenţi din molecula complexului ;

x = compoziţia maximă a amestecului corespunzător valorii maxime a extincţiei.

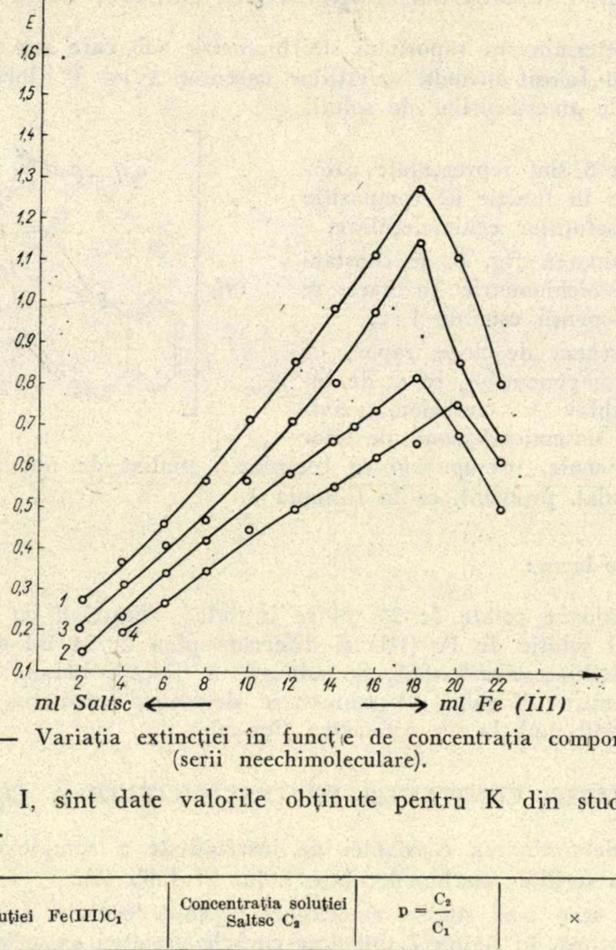


Fig. 7. — Variaţia extincţiei în funcţie de concentraţia componenţilor (serii neechimoleculare).

În tabelul I, sînt date valorile obţinute pentru K din studiul celor trei curbe din fig. 7.

Tabelul I

Concentraţia soluţiei Fe(III)C_1	Concentraţia soluţiei Saltsc C_2	$p = \frac{C_2}{C_1}$	x	K
$4,6.10^{-4}$	$9,6.10^{-4}$	2	0,60	$1,7.10^{-7}$
$0,75.10^{-4}$	$4,8.10^{-4}$	6,4	0,60	$0,6.10^{-7}$
$1,6.10^{-4}$	$3,7.10^{-4}$	2,3	0,60	$0,22.10^{-7}$
$0,60.10^{-4}$	$2,4.10^{-4}$	4	0,40	$3,2.10^{-6}$

K medie = $1,3 \, . \, 10^{-7}$

Din tabelul I, reiese că valoarea medie a constantei de instabilitate este de ordinul 10^{-7}, ceea ce arată că combinaţia complexă a Fe (III) cu saliciltiosemicarbazonă, preparată în condiţiile descrise de noi, are o stabilitate medie.

DETERMINAREA SPECTROFOTOMETRICĂ A Fe (III) CU SALICILTIOSEMICARBAZONĂ

Complexul colorat NH_4 $[Fe(Saltsc)_2]$ l-am folosit la determinarea spectrofotometrică a Fe (III) din „Tonofer" (fertonin), drajeuri preparate de Fabrica de medicamente „Tableta", cu următoarea compoziţie pentru un drajeu: *Ferum sulfuricum* cristalizat 0,30 g; *Acidum ascorbicum 0,05 g excipiens q.s.* pentru un drajeu.

Modul de lucru:

Se pulverizează bine la mojar 10 drajeuri „Tonofer", exact cîntărite în prealabil, iar din pulberea obţinută, bine omogenizată, se cîntăreşte la balanţa analitică aproximativ 0,1 g. Se tratează substanţa cîntărită într-un pahar Berzelius cu 8—10 ml HNO_3 concentrat; se fierbe sub nişă pe o sită de azbest, la flacără mică, pînă ce volumul soluţiei se reduce la ceva mai puţin de jumătate, iar soluţia devine foarte slab gălbuie.

După răcire se aduce cantitativ într-un balon cotat de 100 ml, completîndu-se la semn cu apă distilată. Din soluţia astfel preparată se măsoară, după filtrarea ei într-o biuretă în baloane cotate de 50 ml, cantităţi variabile de soluţie de Fe (III) de la 0,1 la 5 ml; se adaugă exces de saliciltiosemicarbazonă soluţie $1,1 \cdot 10^{-3}$ (aproximativ 40 ml), 1 ml hidroxid de amoniu şi se completează, pînă la semn, cu apă distilată. După 15 minute, se determină, cu ajutorul curbei etalon, cantitatea de Fe (III).

Cîteva din rezultatele obţinute sînt redate în tabelul II.

Tabelul II

Nr. crt.	Fe(III) (în g/drajeu)		Eroare	
	Teoretic	Găsit	Raportat la un drajeu	%
1	0,060 26	0,059 18	−0,001 08	2,35
2	0,060 26	0,059 0	−0,001 26	2,136
3	0,060 26	0,061 34	+0,001 08	1,760
4	0,060 26	0,061 50	+0,001 24	2,01
5	0,060 26	0,059 70	−0,000 56	0,938
6	0,060 26	0,061 20	+0,000 94	0,153 6
7	0,060 26	0,059 90	−0,000 36	0,601

BIBLIOGRAFIE

1. GRECU I., NEAMŢU M. — Reinekaţi vaniliotiosemicarbazon — metalici (I). *Rev. Roum. chim.* (în curs de apariţie).

2. GRECU I., NEAMŢU M. — Tiosemicarbazone metalice complexe (II), *Rev. Roum. chim.* (în curs de apariţie).

3. ABLOV A. V., GERBELEN N. G. — *J. Neorg. him.*, 1965, X.1.61.

4. JOBB P. — *Ann. Chemie,* 1928, nr. 9, p. 113—203.

Articol intrat în redacţie la 8.III.1966.

Indicele de clasificare: 615.779.93

RÉSUMÉ

I. Grecou, Maria Neamțu, Silvia Barbu — ETUDE SPECTRO-PHOTOMÉTRIQUE DU COMPLEXE DE Fe (III) AVEC SALICYL-THIO-SÉMICARBAZONE

On a effectué l'étude spectro-photométrique de la réaction Fe (III) avec salicyl-thio-sémicarbazone. On a établi par la méthode des séries isomolaires, qu'au pH d'environ 9—13 il se forme un complexe où le rapport de Fe (III) réactif est de 1 : 2.

En appliquant la méthode des séries non équimoléculaires de Jobb, on a déterminé la constante d'instabilité du complexe coloré, dont la valeur moyenne est K moyenne = $1{,}3.10^{-7}$.

En se fondant sur cette étude, les auteurs proposent une méthode de détermination spectro-photométrique du Fe (III) avec salicyl-thio-sémicarbazone entrant dans la composition du produit pharmaceutique roumain „Fertonin", dans les limites de la concentration 0,001—0,5 mg Fe (III) ml.

ZUSAMMENFASSUNG

I. Grecu, Maria Neamțu, Silvia Barbu — SPEKTROPHOTOMETRISCHE UNTERSUCHUNG DES Fe (III) KOMPLEXES MIT SALIZYLTHIOSEMIKARBAZON

Es wurde eine spektrophotografische Studie der Reaktion von Fe (III) mit Salizylthiosemikarbazon durchgeführt. Mit Hilfe des Verfahrens der isomolaren Reihen wurde festgestellt dass bei einem pH-Wert von ungefür 9—13 ein Komplex entsteht, in dem das Verhältnis des reaktiven Fe (III) 1 : 2 beträgt.

Unter Anwendung des Verfahrens der Jobbschen nichtäquimolekularen Reihen wurde die Instabilitätskonstante des gefärbten Komplexes bestimmt, dessen Mittelwert K Mittel = $1{,}3.10^{-7}$ ist.

Auf grund dieser Studie schlagen Verff. ein Verfahren zur spektrophotometrischen Bestimmung von Fe (III) mit Salizylthiosemikarbazon im rumänischen pharmazeutischen Erzeugnis „Fertonin" vor in den Grenzen eines Gehalts von 0,001—0,5 mg Fe (III)/ml.

SUMMARY

I, Grecu, Maria Neamțu, Silvia Barbu — THE SPECTROPHOTOMETRIC STUDY OF THE COMPLEX Fe (III) WITH SALICYL-THIOSEMICARBAZONE

The study of the reaction of Fe (III) with thiosemicarbazone was carried out spectrophotometrically. It was established by the method of iso-molarity series that at the pH of approximately 9—13 a complex is formed where the ratio : Fe (III) — reactant is 1 : 2.

The use of the Jobb method of non-equivalent molecular series allowed for the estimation of the instability constant of the colored complex whose mean value is K = $1{,}3.10^{-7}$.

Based on this study the authors suggest a method of spectro-photometrical estimation of Fe (III) with salicyl-thiosemicarbazone of rumanian product „Fertonin" within the limits of 0,001—0,5 mg Fe (III)/ml.

РЕЗЮМЕ

И. Греку, Мария Нямцу, Сильвия Барбу — СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСА Fe (III) С САЛИЦИЛТИОСЕМИКАРБАЗОНОМ

Авторы подвергли спектрофотометрическим исследованиям реакции Fe (III) с использованием салицилтиосемикарбазона. При помощи метода изомолярных серий было установлено, что при Ph приблизительно равном 9—13, образуется комплекс, в котором отношение реактивного Fe (III) равно 1: 2.

Применяя метод неэквимолекулярных серий Жобба, авторы определили константу нестабильности окрашенного комплекса, среднее значение которой равно: К = $1{,}3.10^{-7}$.

На основании этих исследований авторы предлагают метод спектрофотометрического определения Fe (III) с использованием салицилтиосемикарбазона в румынском аптечном препарате ,,Фертонин'' в пределах концентрации 0,001—0,5 мг Fe (III)/мл.

FARMACIA
vol. XIV, nr. 9, anul 1966

Cercetări în seria chinazolonelor (III). Sinteza 2—(γ—triclor —β— hidroxipropil) — 3—N—halogenoaril—chinazolonelor

V. ZOTA, ANA BERECHET, JANA SOARE, VIORICA ISBĂŞOIU, ELENA GRIGORESCU, EUGENIA CONSTANTINESCU

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie farmaceutică,
Facultatea de farmacie, Bucureşti

În cercetările noastre anterioare (1,2) în seria chinazolin-4-onelor, pentru a stabili unele relaţii între structura chimică şi acţiunea hipnotică şi anticonvulsivantă pe care o prezintă aceşti compuşi, au fost sintetizate 2-metil-3-N-arilchinazolin-4-one, la care, pe nucleul aromatic, au fost grefate, în diferite poziţii, grupări nitro şi alcoxi. Pentru a vedea dacă introducerea la C^2 a unor grupări puternic electronegative are influenţă favorabilă asupra acţiunii farmacodinamice, aceşti compuşi au fost condensaţi cu cloralul hidrat, obţinîndu-se 2 — (γ-triclor-β hidroxipropil) — derivaţii respectivi.

Ideea condensării unor compuşi cu cloralul nu este nouă. K. H. Boltze, H. D. Dell şi colab. (3), lucrînd în aceaşi serie, au condensat 2-metil-3-(o-tolil) -chinazolin-4-ona cu coloralul hidrat, obţinînd derivatul 2-γ triclor-β hidroxipropilic, respectiv cu activitate anticonvulsivantă netă. În alte serii de compuşi astfel de condensări au condus, deseori, la medicamente mai active şi mai puţin toxice, unele întrebuinţate în mod curent în terapeutică, dintre care menţionăm cloraloza, cloralcloretona, amilencloralul etc.

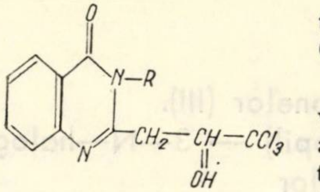
Pentru a stabili noi relaţii între structura chimică şi acţiunea farmacodinamică, în continuarea lucrărilor noastre anterioare am sintetizat mai întîi 2-metil-3 N-aril-chinazolin-4-one, la care pe nucleul arilic am introdus în diferite poziţii, halogen, precum şi halogen alături de grupa nitro. Am sintetizat aceşti compuşi cunoscînd din literatură că ciclul aromatic grefat la N^3 pe nucleul chinazolin-4-onei şi substituenţii de pe acest ciclu joacă un rol esenţial în delimitarea acţiunii farmacodinamice. Aceşti compuşi au fost condensaţi cu cloralul hidrat, pentru a vedea dacă introducerea a trei atomi de halogen în catena laterală şi concomitent a substituenţilor halogen şi grupa nitro pe ciclul aromatic conduce la compuşi cu acţiune hipnotică sau anticonvulsivantă şi dacă aceste acţiuni se pot separa una de alta.

Urmînd aceeaşi schemă de sinteză arătată în lucrările noastre precedente în această serie, am obţinut cinci compuşi noi, necitaţi încă în literatura de specialitate, pe care am putut să o cercetăm (vezi tabelul) asupra cărora am executat determinările cantitative pe care le-am considerat necesare.

Spectrul în I.R. a confirmat constituţia compuşilor obţinuţi ; redăm bandele cele mai caracteristice.

— Banda de absorbţie a vibraţiilor de valenţă ale grupului $\rangle C = O$ apare normal, în domeniul 1 700 cm^{-1}.

— La 1 118 cm^{-1}, 1 280 şi 1 350 cm^{-1} apar bandele de absorbţie datorită vibraţiilor de deformaţie ale grupei hidroxil secundar.



— La 770 cm^{-1}, apare banda de absorbţie datorită frecvenţei vibraţiei de valenţă a legăturilor — C—Cl din moleculă.

— Pentru gruparea $C—NO_2$ banda vibraţiei de valenţă care trebuie să apară la 1 500—1 570 cm^{-1} apare la 1 540 cm^{-1}. A doua bandă de vibraţie, care trebuie să apară la 1 300—1 370 cm^{-1}, apare la 1 360 cm^{-1}.

În rest se păstrează caracterele normale ale seriei.

Determinările spectrale în I.R. au fost făcute cu spectrofotometrul U.R. 10[1].

Tabelul I

Nr. R	Formula brută	Rd%	P.T.°	N% Calculat	N% Găsit
I—C_6H_4Cl.m	$C_{17}H_{12}O_2N_2Cl_4$	27	90—92	6,72	7,08
II—C_6H_4Cl.p	$C_{17}H_{12}O_2N_2Cl_4$	28,7	165—168	6,72	6,95
III—C_6H_4Br.m	$C_{17}H_{12}O_2N_2BrCl_3$	31	102—104	6,05	6,40
IV—C_6H_4Br.p	$C_{17}H_{12}O_2N_2BrCl_3$	34,4	152	6,05	6,16
V—$C_6H_3NO_2Cl$ 2,4	$C_{17}H_{11}O_4N_3Cl_4$	27,18	175—177	9,07	9,37

PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. 2-(γ-Triclor-β-hidroxipropil)-3-(m-clorfenil-chinazolin-4-ona)

Se dizolvă la cald 10 g (1 mol) acid acetilantranilic în 210 ml xilen, se adaugă 7,1 g (1 mol) m-cloranilină şi 4,2 g (0,5 mol) tricolorură de fosfor în 20 ml xilen şi se încălzeşte la reflux sub continuă agitare timp de 2,5 ore. După răcire, produsul solid obţinut se tratează cu 100 ml soluţie de carbonat acid de sodiu 10%, se adaugă 100 ml xilen şi se fierbe la reflux sub agitare 30 de minute. După separarea stratului xilenic şi alungarea solventului în vid, produsul solid rezultat 9,5 g 2-metil-3-(m-clorfenil)-chinazolin-4-ona, cu p.t.=130° (4), se tratează cu 5,80 g (1 mol) cloral hidrat în 100 ml xilen şi se fierbe la reflux timp de 1,5 ore. Se filtrează fierbinte şi după alungarea xilenului se obţin 4 g (Rd = 27%) produs I cu p.t. = 90—92° (etanol), solubil în alcool metilic, alcool etilic la cald, acid acetic, insolubil în apă.

$C_{17}H_{12}O_2N_2Cl_4$ N% { calculat 6,72 ; găsit 7,08 }

Greutatea moleculară = 417,80

[1] Mulţumim, cu această ocazie, dr. M. Sterescu de la I.C.C.F., Bucureşti, pentru ajutorul competent dat în efectuarea şi interpretarea spectrelor.

II. 2-(γ-Triclor-β-hidroxipropil)-3-(p-clorfenil)- chinazolin-4-ona

După indicaţiile de lucru date la compusul precedent, s-au condensat 10 g (1 mol) acid acetilantranilic cu 7,1 g (1 mol) p-cloranilină în prezenţa a 4,2 g (0,5 mol) triclorură de fosfor în acelaşi solvent. S-a obţinut 8,8 g 2-metil-3-(p-clorfenil)-chinazolin-4-ona cu p.t. = 150° (3), care s-a condensat cu 5,5 g cloral hidrat. S-a obţinut 4 g (Rd. = 28,7%) de produs II alb, cu p.t. = 165—

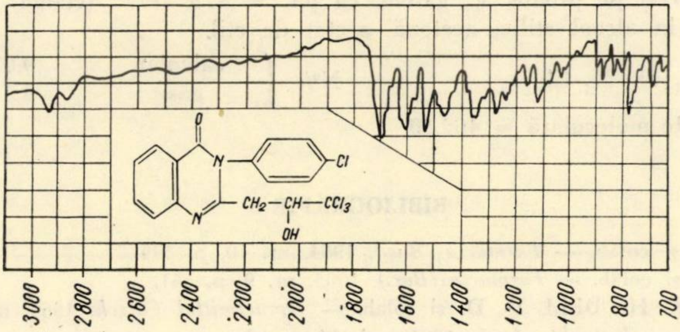


Fig. 1.

168° (etanol), solubil în alcool metilic, acid acetic, xilen şi la cald în alcool etilic şi acetonă, insolubil în apă.

$C_{17}H_{12}O_2N_2Cl_4$ N% { calculat 6,72; găsit 6,95 }

Greutatea moleculară = 417,80

III. 2-(γ-Triclor-β-hidroxipropil)-3-(m-bromfenil) chinazolin-4-ona

Urmînd aceleaşi indicaţii de lucru menţionate pentru compusul I, s-au condensat 10 g (1 mol) acid acetilantranilic cu 9,4 g (1 mol) m-bromanilină în prezenţa a 4,2 g (0,5 mol) triclorură de fosfor în acelaşi solvent. S-au obţinut 9,8 g 2-metil-3-(m-brom-fenil)-chinazolin-4-ona, cu p.t. = 135° (4), care s-a condensat cu 4,6 g cloral hidrat. S-au obţinut 4 g (Rd = 31%) produs III alb, cu p.t. = 102—104° (etanol), insolubil în apă, solubil în alcool, eter, cloroform, acetonă.

$C_{17}H_{12}O_2N_2BrCl_3$ N% { calculat 6,05; găsit 6,40 }

Greutatea moleculară = 462,35

IV. 2-(γ-triclor-β-hidroxipropil-3-(p-bromfenil)-chinazolin-4-ona

Urmînd aceeaşi tehnică de preparare menţionată la produsul I, s-au condensat 10 g (1 mol) acid acetilantranilic cu 9,2 g (1 mol) p-bromanilină, în prezenţa a 4,2 g (0,5 mol) triclorură de fosfor, în acelaşi solvent. S-au obţinut 10 g 2-metil-3-(p-bromfenil)-chinazolin-4-ona, cu p.t. = 171° (3), care s-a condensat cu 4,72 g cloralhidrat. S-au obţinut 4,50 g (Rd. = 34,40) produs IV alb, cu p.t. = 152° (etanol), insolubil în apă, solubil în alcool etilic, eter, cloroform, benzen.

$C_{17}H_{12}O_2N_2BrCl_3$ N% { calculat 6,05; găsit 6,16 }

Greutate moleculară = 462,35

V. 2-(γ-triclor-β-hidroxipropil)-3-(2'-nitro-4'-clorfenil)-chinazolin-4-ona

După aceeaşi tehnică de lucru menţionată pentru compusul I, s-au condensat 10 g (1 mol) acid acetilantranilic cu 9 g (1 mol) 2-nitro-4-clor-anilina, în prezenţa a 4,2 g (0,5 mol) triclorură de fosfor în acelaşi solvent. S-au obţinut 5 g (Rd = 30,3%) 2-metil-3-(2'-nitro-4'-clorfenil)-chinazolin-4-ona, cu p.t. = 200°, care s-a condensat cu 2,6 g (1 mol) cloral hidrat. S-au obţinut 2 g (Rd = 27,18%) pe produs V, gălbui, cu p.t. = 175—177° (etanol) insolubil în apă, solubil în alcool etilic, acetonă, acetat de etil.

$C_{17} H_{11} O_4 N_3 Cl_4$ N% { calculat 9,07; găsit 9,37

Greutate moleculară = 462,80

BIBLIOGRAFIE

1. ZOTA V. şi colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 10, p. 599.
2. ZOTA V. şi colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, nr. 9, p. 551.
3. BOLTZE K. H., DELL H. D. şi colab. — *Arzneimittel Forsch.* 1963, nr. 8, p. 688.
4. KLOŞA J. — *J. prakt. chem.*, 1961, vol. 14, p. 84.

Articol intrat în redacţie la 31.V.1966

Indicele de clasificare: 547.856.615.782

RÉSUMÉ

V. Zota, Ana Berechet, Jana Soare, Viorica Isbăşoiu, Elena Grigoresco, Eugenia Constantinesco — RECHERCHES DANS LA SÉRIE DES KINAZOLONES (III). LA SYNTHÈSE DES 2-(γ-TRICHLORE-β-HYDROXYPROPYL) -3-N-HALOGÉNO-ARYL-KINAZOLONES

On a poursuivi l'établissement de nouvelles relations entre la structure chimique et l'action pharmaco-dynamique dans la série des kinazolones. En continuant leurs travaux antérieurs, les auteurs ont synthétise d'abord 2-méthy-3 N-aryl-kinazolin-4 ones, chez lesquels, sur le nuclée aromatique, ont été introduits, dans différentes positions, des halogènes. On a introduit également un halogène à côté du groupe nitro, en partant du fait connu que ces substituants sur le cycle arylique ont un rôle essentiel dans la délimitation de l'action. Les composés ont été condensés avec du hydrate de chlorat. On a pu constater de cette manière si l'introduction de trois atomes de halogène dans la chaîne latérale et, conjointement, des substituants mentionnés sur le nuclée aromatique conduit à des composés à action hypnotique et anticonvulsivante, propres à cette série.

On a obtenu cinq nouveaux composés 2(γ-trichlore-β hydroxypropyl) 3-N-halogéno-aryl-kinazoloniques, dont on a vérifié la constitution par analyse spectrale dans rayons infrarouges.

L'action de ces composés est encore en étude.

ZUSAMMENFASSUNG

V. Zota, Ana Berechet, Jana Soare, Viorica Isbăşoiu, Elena Grigorescu, Eugenia Constantinescu — UNTERSUCHUNG IN DER CHINAZOLONEREIHE (III). SYNTHESE DER 2-(GAMMA-TRICHLOR-BETA-HYDROXYPROPYL)-3-N-HALOGENOARYL-CHINAZOLONE

Ziel dieser Arbeit war die Festlegung neuer Beziehungen zwischen chemischem Aufbau und pharmakodynamischer Wirkung in der Chinazolonereihe. In Fortführung früherer Arbeiten stellen Verff. zunächst 2-meta-3-N-Aryl-Chinazolin-4-One her, denen auf einem aromatischen Kern in verschiedenen Stellungen Halogene einverleibt wurden. Ferner wurden Halogene auch neben die Nitrogruppe eingeführt, da bekanntlich diese Substituenten am Arylring eine wesentliche Rolle bei der Einschränkung der Wirkung

spielen. Die Verbindungen wurden mit Chloralhydrat eingedickt. Auf diese Weise konnte man feststellen, ob die Einverleibung von drei Halogenatomen in die Seitenkette und gleichzeitig der erwähnten Substituenten am aromatischen Kern zu Verbindungen mit hyphotischer und Krampflösunder Wirkung, wie sie dieser Reihe eigen ist, führt.

Es wurden fünf neue 2-(Gamma-Trichlor-Beta-Hydroxypropyl)-3-N-Halogenaryl-Chinazolon-Verbindungen erzielt, deren Zusammensetzung mittels Spektralanalyse im Infrarotlich überprüft wurde.

Die Wirkung dieser Verbindungen wird noch untersucht.

SUMMARY

V. Zota, Ana Berechet, Jana Soare, Viorica Isbăşoiu, Elena Grigorescu, Eugenia Constantinescu — STUDIES ON THE QUINAZOLONE SERIES. III. SYNTHESIS OF 2(GAMMA-THRICHLORE-BETA-HYDROXY-PROPYL) - 3-N-HALOGENO-ARYL-QUINAZOLONES

The authors endeavoured to establish new relations between the chemical structure and the pharmacodynamic action in the series of quinazolones. Continuing the previous studies the authors have synthesized in a first step 2-mety-3-N-aryl-quinazoline-4-ones where the aromatic nucleus received, in various positions, different halogens.

At the same time halogens were introduced in the proximity of the nitro group, since it is known that these substituents have an essential role in the limitation of the action when introduced in the aryl cycle.

The compounds have been condensed by means of chloralhydrate.

Thus it could be observed how the introduction of three halogen atoms in the lateral branch, at the same time with the above mentioned substituents in the aromatic nucleus, lead to the obtention of compounds with hypnotic and anti-convulsivant action, proper to this series.

Five new compounds have been obtained of the 2-(gama-trichlore-beta-hydroxy-propyl) 2-n-halogeno-aryl-quinazolone series, whose constitution was verified by infra-red spectral analysis.

The action of these compounds is still under study.

РЕЗЮМЕ

В. Зота, Анна Берекет, Жана Соаре, Виорика Избэшою, Елена Григореску, Евджения Константинеску — ИССЛЕДОВАНИЕ РЯДА ХИНАЗОЛОНОВ (III). СИНТЕЗ 2-(γ-ТРИХЛОР-β-ГИДРОКСИПРОПИЛ)-3-N-ГАЛОГЕНОАРИЛХИНАЗОЛОНОВ

Авторы исследовали новые соотношения между химической структурой и фармакодинамическим действием ряда хиназолонов. Продолжая свои предыдущие работы, они сначала синтезировали 2-мети-3-арилхиназолин-4-он, в ароматическое ядро которого были введены в различных положениях галогены. Галоген вводился также наряду с группой нитро на основании того, что как известно, эти заместители арилового цикла играют существенную роль в ограничении соответствующего действия. Производные были конденсированы при помощи хлоралгидрата. Этим путем удалось установить что введение трех атомов галогена в боковую катену и одновременне введение вышеперечисленных заместителей в ароматическое ядро — вызывает появление производных, обладающих гипнотическим и антиконвульсивным действием, свойственным этому ряду.

Были получены 5 новых производных 2-(γ-трихлор-β-гидроксипропил)-3-N-галогеноарилхиназолонов, состав которых был проверен при помощи спектрального анализа с использованием инфракрасных лучей.

Авторы продолжают исследовать действие этих новых производных.

RECENZIE

PROGRESS IN BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY. FIRST INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON RADIOSENSITISERS AND RADIOPROTECTIVE DRUGS (PROGRESE ÎN FARMACOLOGIA BIOCHIMICĂ. PRIMUL SIMPOZION INTERNAȚIONAL PRIVITOR LA COMPUȘII RADIOSENSIBILIZANȚI ȘI MEDICAMENTE RADIOPROTECTOARE)

R. Paoletti, R. Vertura

1 vol., 750 p., 287 fig., Ed. S-Karger, Basel, 1965

Primul simpozion internațional organizat de către Societatea europeană de farmacologie biochimică, la Milano, în anul 1964, a fost consacrat uneia din problemele cele mai importante și urgente : a compușilor radiosensibilizanți și a radioprotectorilor.

Motive multiple explică urgența acestui studiu : folosirea din ce în ce mai frecventă a razelor X și a substanțelor radioactive în scop diagnostic sau terapeutic, prezența radiațiilor ionizante în atmosfera terestră cu posibilitatea unui efect mutagen, spectrul armelor nucleare etc.

Se întrevede, deci, că studiul acesta cuprinde un cîmp extrem de vast : observații privitoare la toate viețuitoarele — de la virus la om ; analiza modului de acțiune a acestor substanțe la nivel tisular, celular, subcelular, molecular ; descoperirea de noi agenți terapeutici ce ar permite folosirea mai eficace dar mai puțin nocivă a radiațiilor ionizante în patologia umană dar mai les în tratamentul tumorilor maligne.

Simpozionul de la Milano s-a ocupat de toate aceste aspecte.

Cele 90 de rapoarte au fost grupate astfel :

— Efecte asupra ființelor inferioare.

— Iradierea sistemelor chimice.

— Efectul *in vivo* și *in vitro* asupra mamiferelor.

— Efectul asupra tumorilor experimentale.

— Sensibilizarea chimică.

— Protecția chimică.

— Protecția prin mijloace biologice.

— Cercetări clinice.

Întinderea ș bogăția volumului nu fac posibilă o analiză detaliată. Subliniem, însă, interesul pe care îl prezintă pentru farmacologi, biologi și medici.

H. Hoffmann

FARMACIA
vol. XIV, nr. 9, anul 1966

Influența ionilor de Ni^{++} asupra activității pirofosfatazei și a glutamic—oxalacetic—transaminazei hepatice

MATILDA ROSETTI, I. FERARU

Lucrare efectuată în Laboratorul de biochimie al Facultății de farmacie, București

Acțiunea ionilor metalici asupra proceselor enzimatice a fost pusă în evidență prin numeroase cercetări efectuate în cursul ultimilor ani.

Un mare număr de enzime sînt activate sau inhibate de ionii metalelor ușoare sau grele.

Astfel, activitatea aldolazei din drojdia de bere este apreciabil mărită de prezența ionilor de Zn^{++} (1). Dezoxiribonucleazele sînt deosebit de sensibile la acțiunea ionilor metalici. Mg^{++}, Mn^{++} și Ca^{++} au o influență activatoare. Cuplul de ioni Ca^{++} — Mg^{++} are o activitate sinergică. Cd^{++} și Cu^{++} sînt inhibitori puternici (2). Adenozintrifosfataza este activată de ionii Mg^{++}, Mn^{++}, Ca^{++}, Fe^{++}, Cu^{++}, Zn^{++} și Co^{++} (3), în timp ce catalaza vegetală este inhibată de ionii de Ni^{++} și Co^{++} (4).

Și alte enzime, cum sînt metilaspartaza (5), β-glicerofosfataza (6), glutaminaza (7) etc. prezintă o remarcabilă sensibilitate la acțiunea ionilor metalici.

În laboratorul nostru, am urmărit influența ionilor de Ni^{++} asupra activității pirofosfatazei și a glutamic-oxalacetic-transaminazei (G.O.T.) hepatic.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

1. Materiale și metode

Experiențele s-au efectuat pe 50 de șobolani masculi adulți, în greutate de 120—150 g.

Ionii de Ni^{++} s-au administrat intraperitoneal sub formă de soluție sterilă de acetat de nichel. Fiecărui animal i s-au administrat cîte 5 μ moli substanță (300 μ g) pe kg greutate corporală, administrarea făcîndu-se zilnic, timp de 30 de zile.

Animalele s-au sacrificat prin decapitare, recoltîndu-se ficatul pentru determinările de pirofosfatază și glutamic-oxalacetictransaminază (GOT).

Determinările s-au făcut la 5, 24 și 48 de ore și apoi 10, 20 și 30 de zile de tratament. Paralel s-au făcut experimente pe animale martori.

Pirofosfataza hepatică a fost determinată prin metoda lui Rafter (8), iar fosfatul eliberat prin metoda lui Fiske-Subarow.

Glutamic-oxalacetic-transaminaza hepatică a fost determinată prin metoda lui Tonhasy-White-Umbreit (9), modificată de Richards (10).

2. Rezultate şi discuţii

Determinările privind variaţiile activităţii pirofosfatazei în ficatul de şobolan sub acţiunea ionilor de Ni^{++} au dus la rezultatele prezentate în tabelul I.

Tabelul I

Variaţiile activităţii pirofosfatazei hepatice sub acţiunea ionilor de nichel (Ni^{++})

Experienţa	Martorii	5 ore	24 de ore	48 de ore	10 zile	20 de zile	30 de zile
mgP/1 g ţesut /15 minute	0,021	0,040	0,036	0,042	0,028	0,023	0,021
D.s.	±0,002 7	±0,001 7	±0,002 5	±0,006 1	±0,003 6	±0,005 0	±0,003 6

Aceste date, constînd din variaţiile activităţii pirofosfatazei, în funcţie de timpul de administrare al ionilor de Ni^{++}, sînt reprezentate grafic prin curba din fig. 1, pe ordonată notîndu-se activitatea pirofosfatazei, exprimată prin cantitatea de fosfor eliberată pe gram de ţesut hepatic proaspăt în 15 minute, iar pe abscisă timpul de administrare.

Din datele obţinute, reiese că ionii de Ni^{++} exercită o influenţă promptă asupra activităţii pirofosfatazei. Încă din primele ore se observă o creştere

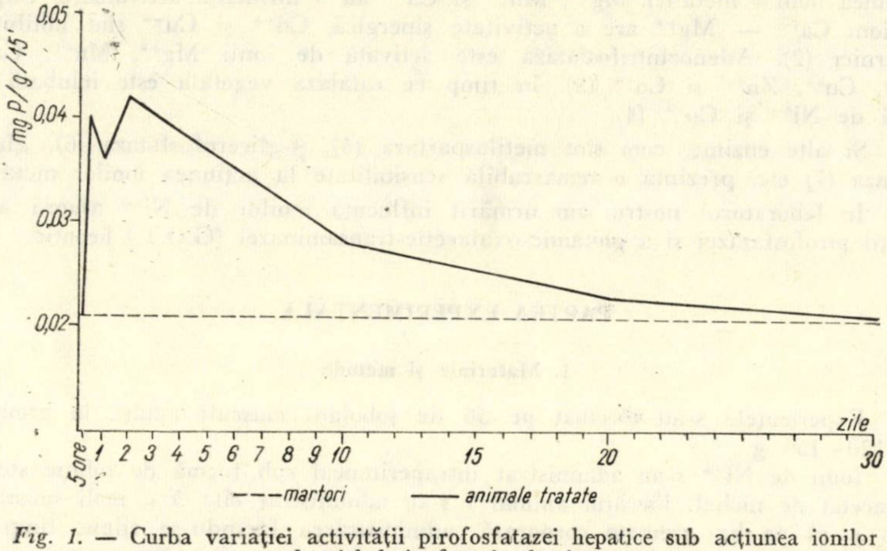


Fig. 1. — Curba variaţiei activităţii pirofosfatazei hepatice sub acţiunea ionilor de nichel, în funcţie de timp.

bruscă a activităţii acestei enzime, creşterea menţinîndu-se pe durata primelor 2 zile şi atingînd valori de cca 100% faţă de normal. Ulterior, activitatea pirofosfatazei scade destul de rapid, tinzînd spre normal. În 10 zile excitaţia primă

produsă de administrarea acetatului de nichel diminuează în apreciabilă măsură pentru ca la 30 de zile valorile obținute pentru activitatea pirofosfatazei să fie pe deplin normale.

Datele cu privire la variațiile activității GOT hepatice sub acțiunea ionilor de Ni^{++} sînt prezentate în tabelul II.

Tabelul II

Variațiile activității glutamic-oxalacetic-transaminazei (GOT) hepatice sub acțiunea ionilor de nichel (Ni^{++})

Experiența	Martorii	5 ore	24 de ore	48 de ore	10 zile	20 de zile	30 de zile
mg Piruvat 0,1 g/țesut	0,216	0,232	0,187	0,228	0,103	0,068	0,021
D.s.	±0,027 9	±0,016 2	±0,019 0	±0,024 1	±0,005 6	±0,012 5	±0,002 1

În figura 2 este reprezentată grafic variația activității GOT hepatice în funcție de timpul de administrare.

Din datele obținute, se constată că activitatea GOT hepatice prezintă, în primele 24 de ore mici variații, apoi o creștere bruscă la 48 de ore, căreia îi succede, în zilele următoare, o scădere rapidă și importantă. La 10 zile de tratament, activitatea transaminazei este scăzută cu cca 50%, față de normal, pentru ca la 30 de zile, să atingă valori minime.

În ansamblu, datele obținute confirmă, o dată mai mult, ideea diversității formelor de acțiune ale ionilor metalici, în sistemele biologice.

Astfel, influența ionilor de Ni^{++} asupra pirofosfatazei este stimulatoare, pe cîtă vreme asupra GOT este puternic inhibitoare.

Rezultatele noastre concordă cu cele obținute de alți autori, care au remarcat sensibilitatea pirofosfatazei hepatice la acțiunea ionilor metalici. Această

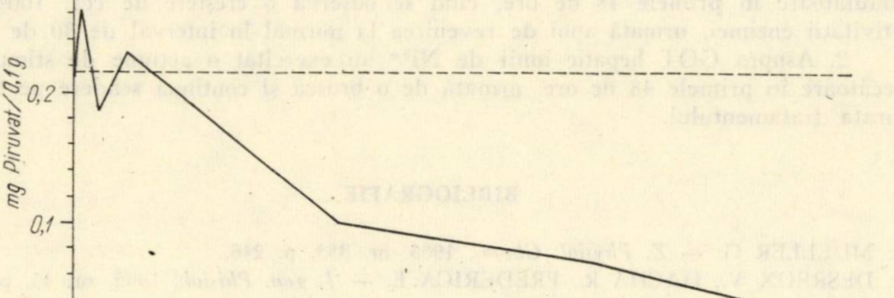


Fig. 2. — Curba variației activității glutamic oxalacetic transaminazei (GOT) hepatice sub acțiunea ionilor de nichel, în funcție de timp.

enzimă este activată de Mo^{++} și W^{++} (11) și este inhibată de ionii de zirconil (Z) în proporții dependente de concentrația ionilor.

Sensibilitatea pirofosfatazei la acțiunea ionilor metalici se poate explica prin prezența Mg^{++} în centrul activ al enzimei. Ionul de Mg^{++} poate fi înlocuit

de alți ioni. Uneori activitatea enzimei nu este modificată de această substituire, ca în cazul ionilor de Ca^{++} și Zn^{++}. Dar cînd ionul substituent diferă mult prin volum și prin structură electronică de ionul de Mg^{++} cum se întîmplă cu ionii metalelor grele, complexele substrat — ion metalic — enzimă rezultate au proprietăți mai mult sau mai puțin diferite de cele ale complecșilor cu Mg^{++}. Astfel, ionii de Ni^{++} determină o stimulare temporară a activității enzimei, urmată de o revenire treptată spre normal. Această comportare a metalelor grele, mai ales a celor din grupele complementare, s-ar putea explica prin structura lor electronică particulară, care le permite stabilirea de legături foarte variate : ionice, covalente, coordinative, chelatice etc., cu proteină enzimatică.

Influența exercitată de ionii de Ni^{++} asupra GOT hepatice a fost inhibitoare. Această influență a fost prelungită și progresivă.

Dat fiind că activitatea transaminazei necesită prezența anumitor ioni metalici, cum sînt Cu^{++}, Fe^{++}, Al^{+++}, s-ar putea admite că înlocuirea acestor ioni cu ionii de Ni^{++} ar duce la formarea de structuri chelatice, inactive din punct de vedere enzimatic.

În acest caz se mai poate, însă, admite că ionii de Ni^{++} afectează însăși biosinteza enzimei, la nivelul poliribosomilor, a căror structură normală poate fi modificată astfel încît să ducă la biosinteza unei proteine lipsite de activitatea enzimatică.

Inhibiția progresivă în cazul transaminazei pledează pentru o alterare a biosintezei enzimei, în timp ce modificările trecătoare ale activității pirofosfatazei indică mai curînd modificări funcționale, mai puțin profunde ale enzimei studiate.

3. CONCLUZII

S-a urmărit în timp influența ionilor de Ni^{++} asupra activității pirofosfatazei și GOT hepatice.

1. Ionii de Ni^{++} exercită asupra pirofosfatazei hepatice o acțiune care este stimulatoare în primele 48 de ore, cînd se observă o creștere de cca. 100% a activității enzimei, urmată apoi de revenirea la normal în interval de 30 de zile.

2. Asupra GOT hepatic ionii de Ni^{++} au exercitat o acțiune de stimulare trecătoare în primele 48 de ore, urmată de o bruscă și continuă scădere pe toată durata tratamentului.

BIBLIOGRAFIE

1. MUELLER G. — *Z. Physiol. Chem.*, 1963, nr. 333, p. 246.
2. DESREUX V., HACHA R., FREDERICA E. — *J. gen. Phisiol.*, 1962, nr. 45, p. 93.
3. ULRICH F. — *Biochem. J.*, 1963, nr. 88, p. 193.
4. AGARWALA S. C., KUMAR A. — *J. Indian Botan. Soc.*, 1962, nr. 41, p. 77.
5. WILLIAMS V., SELBIN J. — *J. Biol. Chem.*, 1964, nr. 239, p. 236.
6. CLARK B., PORTEOUS J. W. — *Biochem. J.*, 1963, nr. 89, p. 100.
7. CĂPÎLNĂ S. și colab. — *Naturwissenschaften*, 1964, nr. 10, p. 243.
8. RAFTER G. W. — *J. Biol. Chem.*, 1958, nr. 230, p. 643.
9. TONHASY T., WHITE G., UMBREIT G. — *Arch. Biochem. Biophys.*, 1950, nr. 28, p. 35.
10. RICHARDS S. — *J. Lab. clin. Med.*, 1957, nr. 50, p. 2.
11. CĂPÎLNĂ S. și colab. — *Naturwissenschaften*, 1963, nr. 23, p. 714.

Articol intrat în redacție la 28.II.1966.

Indicele de clasificare : 577.153.35:616.36—092.9

RÉSUMÉ

Matilda Rosetti, I. Feraru — L'INFLUENCE DES IONS DE NI^{++} SUR L'ACTIVITÉ DE LA PYROPHOSPHATASE ET DE LA GLUTAMIQUE-OXALACÉTIQUE-TRANSAMINASE HÉPATIQUE

On a recherché dans ce travail de quelle manière les ions de Ni^{++} influencent l'activité de la pyrophosphatase et de la glutamique-oxalacétique-transaminase hépatique.

L'influence des ions de Ni^{++} a été étudiée en fonction de la durée du traitement, l'administration des ions de Ni^{++} à la dose de 5 M mols acétate de nickel en 24 heures étant continuée pendant un laps de temps de 30 jours.

Les données obtenues ont fait ressortir les résultats ci-dessous :

1. Les ions de Ni^{++} exercent sur la pyrophosphatase hépatique une action stimulatrice pendant les premières 48 heures, lorsqu'on observe un accroissement jusqu'à 100% de l'activité de l'enzyme, suivi ensuite du retour à l'état normal au cours du laps de temps de 30 jours.

2. Sur la glutamique-oxalacétique-transaminase hépatique les ions de Ni^{++} ont exercé une action de stimulation temporaire au cours des premières 48 heures, suivie par une inhibition brusque et continue pendant toute la durée du traitement.

ZUSAMMENFASSUNG

Matilda Rosetti, I. Feraru — EINFLUSS DES NI^{++}-IONS AUF DIE PYROPHOSPHATASE-AKTIVITÄT UND GLUTAMATOXALACETAT-TRANSAMINASE- AKTIVITÄT DER LEBER

In der Arbeit wird die Art untersucht, in der die Ni^{++} Ionen die Pyrophosphatase- und Glutamatoxalacetat-Transaminase-aktivität der Leber beeinflussen.

Der Einfluss der Ni^{++}-Ionen wurde in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer beobachtet : die Verabreichung der Ni^{++}-Ionen erfolgte während eines Zeitraums von 30 Tagen in einer Dosis von 5 Mikromol Nickelacetat in 24 Stunden.

Folgende Ergebnisse wurden verzeichnet :

1. Die Ni^{++}-Ionen üben auf die Leberpyrophosphatase eine Wirkung aus, die in den ersten 48 Stunden stimilierend ist, indem ein Ansteigen der Fermentaktivität bis zu 100% beobachtet wird, gefolgt von einer Rückkehr zur Norm im Verlaufe von 30 Tagen.

2. Auf die Leber-Glutamatoxalacetat-Transaminase übten die Ni^{++}-Ionen eine vorübergehende Reizwirkung in den ersten 48 Stunden aus, gefolgt von einer plötzlichen und dauernden Hemmung während der ganzen Behandlungsdauer.

SUMMARY

Matilda Rosetti, I. Feraru — INFLUENCE OF NI^{++} IONS ON THE ACTIVITY OF HEPATIC PYRO-PHOSPHATASE AND OF GLUTAMIC-OXALACETIC-TRANSAMINASE

In the present study the influence was investigated of Ni^{++} ions on the activity of hepatic pyro-phosphatase and glutamic-oxalacetic transaminase.

The influence of Ni^{++} ions was followed depending on the duration of the treatment. Administration of Ni^{++} ions was carried out for 30 days and the dose was 5 micromoles of Ni acetate per day.

From the resulting data the following conclusions have been drawn :

1. Ni^{++} ions stimulate for the first 48 hours the activity of the hepatic pyrophosphatase. The activity of the enzyme is increased 100%. The increase is followed by a slow return to normal in the following 30 days.

2. Ni^{++} ions stimulated in a transitory way the activity of the hepatic glutamic-oxalacetic transaminase (for 48 hours only). The short increase of the activity of this enzyme was followed by a brutal and steady fall, then of continuous inhibition for the rest of the period during which Ni^{++} was administered.

РЕЗЮМЕ

Матильда Розетти, И. Ферару — ВЛИЯНИЕ ИОНОВ Ni^{++} НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПИРОФОСФАТАЗЫ И ПЕЧЕНОЧНОЙ ГЛЮТАМИНОЩАВЕЛЕВОУКСУСНОЙ ТРАНСАМИНАЗЫ

Авторы исследовали, каким образом ионы Ni^{++} влияют на деятельность пирофосфатазы и печеночной глютаминощавелевоуксусной трансаминазы.

Влияние ионов Ni^{++} было исследовано в зависимости от продолжительности лечения, назначения ионов Ni^{++} в дозе 5 μ молей ацетата никеля в течение 24 часов, а также спустя промежуток времени, равный 30 дням.

Из полученных данных следует, что:

1. Ионы Ni^{++} оказывают на печеночную пирофосфатазу стимулирующее действие в течение первых 48 часов, когда отмечается повышение на 100% деятельности этого энзима, с последующим его возвращением к норме в течение 30 дней.

2. Ионы Ni^{++} оказывают временное действие на печеночную глютаминощавелевоуксусную трансаминазу в течение первых 48 часов, после чего следует резкое и непрерывное ее торможение за все время лечения.

RECENZIE

KURZES LEHRBUCH DER PHARMAKOLOGIE (SCURT TRATAT DE FARMACOLOGIE)

G. Kuschinsky, H. Lüllmann

ed. a II-a, 1 vol., 345 p., 51 fig., Ed. Georg Thieme, Stuttgart, 1966

Un tratat de farmacologie — ştiinţă teoretică şi practică ce reprezintă fundamentul terapiei raţionale — este oricînd bine venit. Cu atît mai mult în cazul autorilor de faţă, care au reuşit să sistematizeze şi să rezume un material destul de vast.

Primele 11 capitole sînt consacrate farmacologiei speciale şi generale. Ele tratează despre:

1. Organele vieţii vegetative.
2. Sistemul motor.
3. Sistemul nervos central şi periferic.
4. Substanţe hipnotice, sedative, antiemetice, narcotice, antiepileptice, analeptice, psihoanaleptice.
5. Glande endocrine.
6. Vitamine.
7. Terapia antiinfecţioasă (dezinfectante, antiseptice, insecticide, chimioterapice şi antibiotice).
8. Chimioterapia tumorilor.
9. Terapia locală.
10. Farmacologie generală (scop, principii, noţiuni generale, introducerea medicamentelor noi, cercetări clinice, efecte secundare şi toxice).
11. Toxicologie (generalităţi şi tratamentul intoxicaţiilor).

Capitolul 12 merită să fie semnalat aparte, deoarece cuprinde un tablou cronologic al principalelor descoperiri farmacologice, pornind din secolul al XVII-lea.

Bibliografia, sistematizată pe capitole, este cuprinsă în capitolul 13.

Deşi expunerea diverselor subiecte nu urmează ordinea cu care sîntem obişnuiţi, lucrarea prezintă un interes practic deosebit, mai ales datorită abundenţei tabelelor bine sistematizate.

H. Hoffmann

FARMACIA
vol. XIV, nr. 9, anul 1966

Studiul acţiunii unor noi compuşi din clasa uretanilor asupra celulei vegetale

MARIA RETEZEANU

Lucrare efectuată la Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice, Bucureşti

Citostaticele, folosite pînă în prezent în tratamentul cancerului experimental şi găsite eficace, deşi sînt în număr foarte mare şi prezintă structuri chimice foarte diferite, totuşi, după mecanismul lor de acţiune, mai importante sînt grupele :

1. Agenţii alchilanţi sau substanţele radiomimetice.
2. Antimetaboliţii.
3. Antimitoticele.

Importanţa care se acordă pe plan mondial studiilor privind soluţionarea problemei atît de complexe a cancerului a impus specialiştilor români să-şi intensifice activitatea lor în domeniul chimioterapiei anticanceroase, cu scopul de a se găsi citostatice mai active, mai elective şi mai puţin toxice decît cele cunoscute pînă în prezent.

În cadrul acestui obiectiv, cercetările au fost şi sînt îndreptate spre sinteza de substanţe cu eventuală acţiune citostatică, care conţin în molecula lor gruparea dicloracetil, care s-a dovedit a avea proprietăţi antitumorale, insuficient verificate pînă în prezent (1).

Şi de această dată specialiştii ne-au solicitat colaborarea, pentru a preciza, paralel cu cercetările pe culturile de celule canceroase, dacă substanţele sintetizate de ei sînt sau nu înzestrate cu activitate citostatică.

Citostaticele alchilante, care au cea mai mare întrebuinţare în terapeutica modernă anticanceroasă, îşi datoresc activitatea lor antitumorală prezenţei în molecula lor a unor grupări active, denumite citostatice sau citotoxice, dintre care amintim ca mai importante :

— gruparea β-cloretil ;
— gruparea etileniminică ;
— gruparea metisulfonică sau mezil.

Toate citostaticele alchilante, care conţin aceste grupări funcţionale, cînd vin în contact cu ţesuturile animale şi umane cu intensă activitate proliferativă sau cu culturile de ţesuturi şi celule canceroase produc o serie de alterări ale figurilor mitotice, caracterizate prin : fragmentarea cromozomilor, apariţia de

punţi ana- şi telofazice, prelungirea mitozelor, pulverizarea şi dispariţia nucleilor, alterări cunoscute sub denumirea de *efect cromatoclazic* (2, 3).

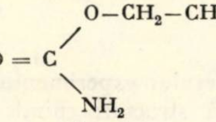
Numeroase cercetări au demonstrat că, spre deosebire de ceea ce se întîmplă în celula animală în diviziune mitotică, sub acţiunea agenţilor alchilanţi, în celula vegetală, agenţii alchilanţi nu alterează decît în foarte mică măsură şi în concentraţie mare cariochineza, acţiunea lor caracterizîndu-se printr-un *efect mitodepresiv* (4, 5).

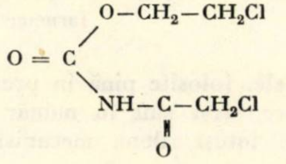
Studiile pe care noi le-am efectuat în ultimii 5 ani ne-au dovedit că alcaloizii purinici şi în special cafeina în concentraţie mică sensibilizează celulele meristemelor radiculare de grîu la acţiunea agenţilor alchilanţi ; în aceste condiţii ei provoacă aceleaşi alterări ale figurilor mitotice ca şi în celula canceroasă animală (6, 7, 8, 9, 10).

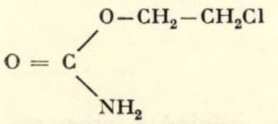
Rezultatul acestor cercetări s-a dovedit de un real folos în studiile făcute la noi în ţară, pe de o parte în domeniul sintezei de noi medicamente anticanceroase, iar pe de altă parte pentru controlul rapid al citostaticelor folosite în mod curent în spitalele noastre de oncologie.

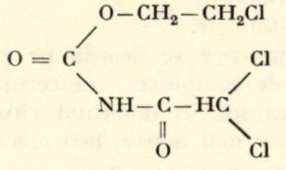
În lucrarea de faţă vom prezenta rezultatele la care am ajuns studiind, pe meristeme radiculare de grîu, influenţa unor noi compuşi ai uretanului, sintetizaţi în cadrul Institutului oncologic din Cluj (11)*.

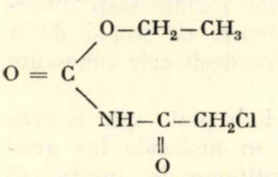
Aceşti compuşi sînt :

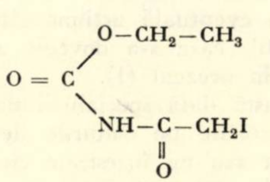

etiluretan

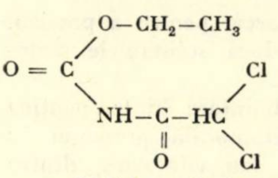

N-monocloracetil—β—cloretiluretan


β—cloretiluretan


N-dicloracetil—β—cloretiluretan


N-monocloracetiletiluretan


N-iodacetiluretan


N-dicloracetiletiluretan

Formula 1—7

Se ştie că uretanul este dintre primele substanţe care, cercetat la începutul secolului nostru, s-a dovedit capabil să provoace alterarea figurilor mitotice în celulele vegetale (12).

* Aducem, pe această cale, mulţumiri tov. F. Gagiu de la Institutul oncologic din Cluj, care ne-a pus la dispoziţie aceste substanţe.

Filmul modificărilor cariochinetice provocate de uretan s-a stabilit că este identic cu cel produs de colchicină, tot la plante, şi descris pentru prima dată în 1933.

În linii mari, aceste modificări se caracterizează prin : anizotropia fusului acromatic, din care cauză dispare dicentrismul, iar cariochineza se opreşte într-o metafază falsă sau *pseudometafază*. Modificarea cariokinezei de acest tip este cunoscută şi sub denumirea de *statmocineză* (13).

De la început ne-am pus întrebarea dacă noii derivaţi ai uretanului de mai sus exercită asupra celulelor vegetale în mitoză aceeaşi acţiune ca şi uretanul — nucleul lor de bază — sau dacă — prin introducerea în molecula lui, fie a grupării β-cloretil, singură, fie asociată cu gruparea cloracetil — imprimă acestor derivaţi caracteristicile de agenţi alchilanţi generate de funcţia cloracetil ?

MATERIALUL, PRINCIPIUL METODEI ŞI TEHNICA DE LUCRU

1. Materialul a fost constituit din cariopse de grîu, de origine certă (*Triticum vulgare* Vill.), care, după ce s-au îmbibat cu apă timp de 24 de ore, s-au pus la germinat la temperatura de 25 ± 1°, în cutii Petri, cu diametrul de 15—25 cm şi al căror fund s-a acoperit cu rondele de hîrtie de filtru umectate cu apă de fîntînă, fiartă şi răcită.

Cariopsele sînt apte pentru a fi folosite, atunci cînd rădăcina lor principală a atins lungimea de cca. 1 cm.

2. Principiul metodei şi tehnica de lucru folosite de noi se bazează pe urmărirea comparativă a modificărilor produse după 3—24 de ore la temperatura de 25 ± 1°, în vîrfurile radiculare de grîu, puse în contact cu substanţa de experimentat, dizolvată atît în apă de fîntînă proaspăt fiartă şi răcită, cît şi în soluţie milimolară de cafeină (0,021 2 g‰).

În acest scop se iau o serie de cutii Petri, care se împart în două grupe : în fiecare cutie Petri din prima grupă se pipetează concentraţii diferite din soluţiile cu substanţa de studiat ; în cutiile Petri din cealaltă grupă se pipetează concentraţii diferite din soluţiile de citostatic dizolvat într-o soluţie milimolară de cafeină.

În fiecare cutie Petri se introduc 10 cariopse de grîu germinate. Cutiile Petri astfel pregătite sînt păstrate timp de 24 de ore la termostat la temperatura de 25 ± 1°. După trecerea acestui timp, se scot, din fiecare cutie Petri, 5 cariopse de grîu, se secţionează de la fiecare rădăcina principală la o distanţă de 5 mm şi se colorează prin metodele rapide, carmin sau orceină acetică (14, 15).

Examenul microscopic al preparatelor obţinute după acest procedeu ne-a arătat că :

— uretanul, în concentraţie de 1,33—1,50 g‰, dizolvat, fie în apă de fîntînă, fie într-o soluţie milimolară de cafeină, produce — chiar după 3 ore — o acumulare de profaze şi o diminuare a meta- şi anafazelor, metafazele prezentînd cromozomii contractaţi. După 24 de ore de acţiune, apar pseudometafaze şi anafaze în formă de stea ;

— β-cloretiluretanul (în concentraţie de 0,015—0,025 g‰), în absenţa cafeinei, produce un efect mitodepresiv, iar în prezenţa cafeinei apar cromozomi fragmentaţi, punţi ana- şi telofazice, nuclei de forme aberante, nucleoli măriţi în volum etc., cu alte cuvinte toate alterările provocate de agenţii alchilanţi în prezenţa cafeinei ;

N-monocloracetiletiluretanul (în concentraţii de 0,001 6—0,002 5 g‰), în absenţa cafeinei, produce creşterea în volum a nucleolilor şi tropocineze ; în prezenţa cafeinei provoacă fragmentarea cromozomilor, apariţia de punţi anafazice, nuclei cu contur neregulat etc. ;

N-monocloracetil- β-cloretiluretanul (în concentraţii de 0,001 6—0,002 5 g%), în absenţa cafeinei, produce acumulări de metafaze, creşterea în volum a nucleolilor, iar în prezenţa cafeinei prezintă fragmentarea cromozomilor, nuclei de forme aberante, celule bi-, tri- şi tetranucleate etc.

N-iodacetiletiluretanul (în concentraţii de 0,001 6—0,002 5 g‰) produce, în absenţa cafeinei, unii cromozomi întîrziaţi şi nucleoli măriţi în volum, iar în prezenţa cafeinei se observă nucleii de forme aberante, punţi ana- şi telofazice, nucleoli măriţi în volum etc. ;

N-dicloracetiletiluretanul (în concentraţii de 0,035—0,045 g‰) produce, în absenţa cafeinei, tropocineze şi unii cromozomi întîrziaţi, iar în prezenţa cafeinei punţi anafazice, nuclei de forme aberante, micronuclei şi nucleoli măriţi în volum ;

N-dicloracetil- β-cloretiluretanul (în concentraţii de 0,35—0,045 g‰) produce, în absenţa cafeinei, nucleoli măriţi în volum şi o întîrziere a formării fragmoplastului, iar în prezenţa cafeinei apar cromozomi fragmentaţi, nuclei giganţi şi de forme aberante şi nucleoli măriţi în volum.

Toate aceste rezultate au fost rezumate în tabelul I.

Tabelul I

Denumirea derivatului	CM_A (în g%)	Modificări produse observate microscopic după 24 de ore	
		În absenţa cafeinei	În prezenţa cafeinei
Etiluretan	1,33 —1,50	Ana- şi telofaze în stea, pseudometafaze, nucleoli măriţi	Tropocineze, ana- şi telofaze în stea, nucleoli măriţi
β-cloretiluretan	0,015 —0,025	Efect mitodepresiv	Cromozomi fragmentaţi, punţi ana- şi telofazice, nuclei de forme aberante, nucleoli măriţi
N-monocloracetiletiluretan	0,0016—0,0025	Nucleoli măriţi, tropocineze	Fragmentarea cromozomilor, punţi anafazice, nuclei cu contur neregulat, nucleoli măriţi
N-dicloracetiletiluretan	0,035 —0,045	Tropocineze, cromozomi întîrziaţi	Punţi anafazice, nuclei de forme aberante, micronuclei, nucleoli măriţi
N-monocloracetil β-cloretiluretan	0,0016—0,0025	Acumulări de metafaze, nucleoli măriţi	Nuclei alteraţi de forme aberante, celule bi-, tri- şi tetranucleate
N-dicloracetil-β-cloretiluretan	0,035 —0,045	Nucleoli măriţi, întîrzierea formării fragmoplastului	Cromozomi fragmentaţi, nuclei de forme aberante şi giganţi, nucleoli măriţi
N-iodacetiluretan	0,0016—0,0025	Nucleoli măriţi, cromozomi întîrziaţi	Nucleoli măriţi, nuclei de forme aberante, punţi ana- şi telofazice, efect cromatoclazic.

O privire de ansamblu asupra datelor obţinute ne arată că în absenţa cafeinei noii derivaţi ai uretanului nu modifică decît în slabă măsură filmul figurilor cariochinetice ; ei nu mai prezintă acţiunea statmocinetică a uretanului, acţiunea lor predominantă fiind cea mitodepresivă, generată de prezenţa în molecula lor a grupării β-cloretil, singură sau asociată cu grupările mono- şi dicloracetil.

De asemenea, din examinarea datelor noastre, mai reiese că în prezenţa cafeinei aceşti derivaţi produc alterările cariochinetice specifice agenţilor alchilanţi, cu alte cuvinte au o acţiune *radiomimetică*, generată atît de gruparea β-cloretil legată de un atom de oxigen, cît şi de gruparea mono- şi dicloracetil (fig. 1 a-c).

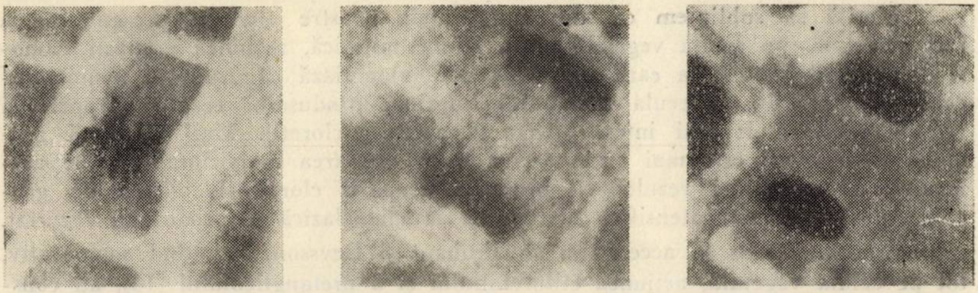


Fig. 1. — Aspectele normale ale figurilor mitotice din celulele meristematice radiculare de grîu care au suferit, timp de 24 de ore, acţiunea unora din noii derivaţi ai uretanului. *a*) metafază ; *b*) anafază ; *c*) telofază.

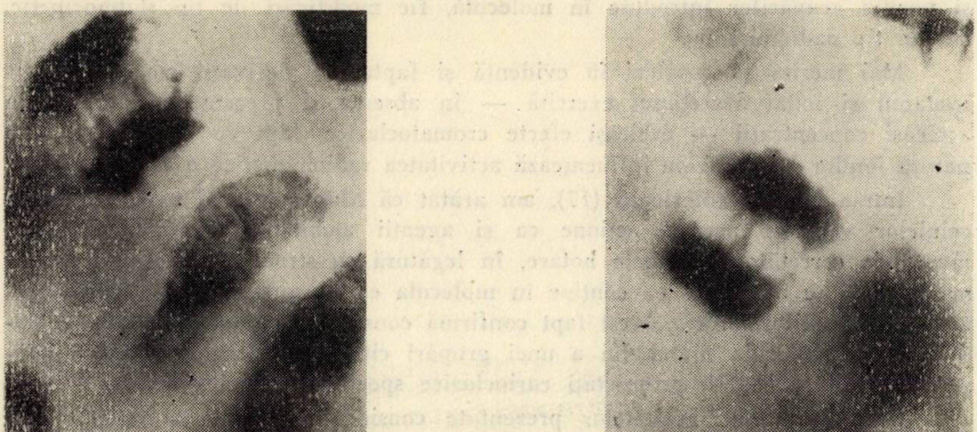


Fig. 2. — Aspectele figurilor mitotice (alterate) din celulele meristematice radiculare de grîu, care au suferit acţiunea unora dintre noii derivaţi ai uretanului dizolvaţi într-o soluţie de 0,021 2 g% cafeină. *d*) anafază cu punţi şi cromozomi fragmentaţi ; *e*) telofază cu punţi ; *f*) nuclei în formă de haltere şi telofază cu punţi ; *g*) nuclei măriţi în volum şi de forme aberante.

Merită să subliniem că, din cunoştinţele noastre pînă în prezent, nu a fost cercetată, pe celula vegetală în diviziune mitotică, acţiunea grupării mono- şi dicloracetil. Datele la care am ajuns noi evidenţiază că gruparea monocloracetil introdusă în molecula uretanului imprimă produsului rezultat proprietăţi radiomimetice mult mai intense decît gruparea β-cloretil. Mai reiese că gruparea dicloracetil este mai puţin activă decît gruparea monocloracetil. De asemenea, din cercetări rezultă că prezenţa grupării cloracetil, alături de gruparea β-cloretil, nu intensifică activitatea cromatoclazică a produsului rezultat.

Este interesant să accentuăm că Truhaut şi Deysson, cercetînd comparativ, tot pe celula vegetală, acţiunea etiluretanului şi a uretanglicolului (16), au constatat că aceştia din urmă provoacă aceleaşi modificări ale cariochinezei ca şi uretanul.

Aceste fapte demonstrează că uretanul poate produce, în funcţie de natura şi poziţia grupărilor introduse în moleculă, fie modificări de tip statmocinetic, fie de tip radiomimetic.

Mai merită să scoatem în evidenţă şi faptul că derivaţii monocloracetil-uretanul şi iodacetiluretanul exercită — în absenţa şi prezenţa cafeinei şi în aceleaşi concentraţii — aceleaşi efecte cromatoclazice, fapt ce demonstrează că natura ionilor halogeni nu influenţează activitatea radiomimetică a acestui produs.

Într-o lucrare anterioară (17), am arătat că Mitomycina C exercită asupra celulelor vegetale aceeaşi acţiune ca şi agenţii alchilanţi. Studiile ulterioare făcute de cercetători de peste hotare, în legătură cu structura chimică a Mitomycinei C, au arătat că ea conţine în molecula ei o grupare etileniminică, alături de alta etiluretanică. Acest fapt confirmă constatările noastre că, prin introducerea în molecula uretanului a unei grupări citostatice de tip alchilant, substanţa rezultată capătă proprietăţi carioclazice specifice acestei grupări.

Din ansamblul rezultatelor prezentate considerăm că celula vegetală, în special cafeinizată, constituie un reactiv biologic preţios în arsenalul de chimioterapie anticanceroasă.

Subliniem că pe plan mondial se caută să se folosească tot mai mult celula vegetală în cercetările complexe de patologie.

CONCLUZII

Din analiza datelor obţinute tragem următoarele concluzii :

1. Am studiat, pe celula vegetală cafeinizată, activitatea citostatică a unor noi compuşi din clasa uretanilor.

2. Am stabilit că prin introducerea, pe de o parte a unei molecule de β-cloretil, iar pe de alta, a unei grupări monocloracetil sau dicloracetil în nucleul uretanului, se obţin compuşi care, în prezenţa unor cantităţi mici de cafeină, alterează figurile mitotice din meristemele radiculare de grîu, al căror film este asemănător cu cel produs în aceleaşi condiţii de agenţii alchilanţi.

3. Prezenţa în molecula uretanului a grupării cloracetil, alături de gruparea β-cloretil nu intensifică activitatea cromatoclazică a produsului rezultat.

4. Prin înlocuirea în gruparea acetil a atomului de clor cu atomul de iod, noul compus are aceeaşi activitate citostatică.

Studiile continuă.

BIBLIOGRAFIE

1. COSTACHEL O., BUNESCU U. — Oncologie generală, Ed. medicală, Bucureşti, 1961, p. 420.
2. DUSTIN P. Jr. — *Exp. Acta Biol. Cell.*, 1956, p. 189.
3. STUBLEFIELD E., USU T. C. — *Antibiotics et Chemather. (Basel)*, 1957, vol. V, p. 493.
4. TRUHAUT R., DEYSSON G. — *Bull. Cancer*, 1957, vol. 44, p. 221.
5. TRUHAUT R., DEYSSON G. — *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1959, vol. 17, p. 476.
6. CONSTANTINESCU D. GR., CONSTANTINESCU MARGARETA, RETEZEANU MARIA, OŢELEANU RODICA — *Arzneimittel.-Forsch.*, 1962, nr. 12, p. 827.
7. CONSTANTINESCU D. GR., CONSTANTINESCU MARGARETA, RETEZEANU MARIA, OŢELEANU RODICA, STOENESCU V. — *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1961, vol. 253, p. 1 961.
8. CONSTANTINESCU D. GR., RETEZEANU MARIA, OŢELEANU RODICA, CONSTANTINESCU MARGARETA — *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1962, vol. 255, p. 1 357.
9. CONSTANTINESCU D. GR., CONSTANTINESCU MARGARETA, RETEZEANU MARIA, OŢELEANU RODICA, STOENESCU V. — *Acta Botanica Horti Bucurestiensis*, 1963, fasc. 1, p. 365.
10. CONSTANTINESCU D. GR., RETEZEANU MARIA, OŢELEANU RODICA, CONSTANTINESCU MARGARETA, GRIGORESCU E. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, nr. 10, p. 587.
11. GAGIU F., CSAVASSY GH., DAICOVICIU C. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, nr. 6, p. 327.
12. BOULANGER P. — *Exp. ann. Biochim. méd.*, seria VIII, 1948.
13. MANGENOT M. — *Rev. Cytol. cytophys. végét.*, 1941, vol. 5, p. 169.
14. GEITLER I. — Schnellmethoden der Kern und Chromosomenunter-suchung, Berlin, 1940, p. 28.
15. LA COUR L. — *Stain Tech.*, 1941, nr. 16, p. 169.
16. TRUHAUT R., DEYSSON G. — *Ann. Pharm. franç.*, 1957, vol. XV, p. 342.
17. CONSTANTINESCU D. GR., RETEZEANU MARIA, OŢELEANU RODICA, CONSTANTINESCU MARGARETA, GRIGORESCU E. — *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1962, vol. 254, p. 1 662.

Articol intrat în redacţie la 30.III.1966.

Indicele de clasificare: 615.771.7—092.258

RÉSUMÉ

Maria Retezeanu — ÉTUDE SUR L'ACTION DE NOUVEAUX COMPOSÉS DE LA CLASSE DES URÉTHANES SUR LA CELLULE VÉGÉTALE

Les auteurs ont déterminé, sur la cellule végétale caféinisée, l'activité cytostatique de certains produits nouveaux de la classe des uréthanes synthétisés par l'Institut Oncologique de Cluj.

On a constaté que, par l'introduction, d'une part, d'une molécule de bêta-chloréthyle et, de l'autre, d'un groupement mono- ou dichloracétyl dans le noyau de l'uréthane on obtient des produits qui, en présence de petites quantités de caféine, altèrent les figures mitotiques des méristèmes radiculaires de blé, les modifications étant similaires à celles produites dans les mêmes conditions par les agents alkylants.

La présence du groupement chloracétyl, à côte du groupement bêta-chloréthyl, dans la molécule de l'uréthane n'intensifie pas l'activité chromatoclasique du produit résulté.

En remplaçant dans le groupement acétyl l'atome de chlore par l'atome d'iode, on obtient un produit possédant la même activité cytostatique.

ZUSAMMENFASSUNG

Maria Retezeanu — UNTERSUCHUNG DER WIRKUNG NEUER VERBINDUNGEN DER URETHANKLASSE AUF DIE PFLANZENZELLE

Verff. bestimmten an der koffeinisierten Pflanzenzelle die cytostatische Wirkung einiger neuer Verbindungen der Urethanklasse, hergestellt im Clujer Onkologischen Institut.

Es wurde festgestellt, dass durch Einführen, einerseits, eines Beta-Chloräthylmoleküls und, anderseits, einer Mono- oder Dichloracetylgruppe in den Urethankern Verbindungen entstehen, die in Gegenwart geringer Koffeinmengen die Mitosefiguren in den Wurzelmeristenen des Weizens schädigen, deren Film jenen unter gleichen Bedingungen durch alkylierende Stoffe erzeugten gleicht.

Die Anwesenheit der Chloracetyl- neben der Beta-Chloräthylgruppe im Urethanmolekül verstärkt nicht die chromatoklasische Wirkung der hervorgegangenen Verbindung.

Durch Ersetzung des Chloratoms in der Acetylgruppe durch ein Jodatom erwirbt die neue Verbindung die gleiche cytostatische Wirkung.

SUMMARY

Maria Retezeanu — THE STUDY OF NEW COMPOUNDS FROM THE CLASS OF THE URETHANES AND OF THEIR ACTION ON THE VEGETAL CELLS

The authors determined, on the cafeinized vegetal cell, the cytostatic activity of some new compounds from the urethane class synthesized at the Oncological Institute from Cluj.

They showed that by the introduction in the urethane nucleus of one molecule of beta-chlor-ethyl and one of mono- or dichlor-acetyl can be obtained compounds that in the presence of small amounts of cafein alter the mitotic figures from the radicular merystems of wheat, whose film is similar to those obtained in identical conditions by alkylating agents.

The presence of chlor-acetyl group, together with the chlor-ethyl group in the urethane molecule, does not lead to intensification of the chromatochlazic activity of the resulting compound.

By substituting in the acetyl group of the chlore atom by an iodide atom, the new compound has the same cytostatic activity.

РЕЗЮМЕ

Мария Ретезяну — ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗ ГРУППЫ УРЕТАНОВ В СВЯЗИ С ИХ ДЕЙСТВИЕМ НА РАСТИТЕЛЬНУЮ КЛЕТКУ

На растительной клетке, подвергшейся действию кофеина, авторы определяли цитостатическое действие некоторых новых производных группы уретанов, синтезированных в Клужском онкологическом институте.

Было установлено, что с одной стороны, путем введения молекулы бета-хлорэтила, а также путем введения моно-или дихлорацетила в ядро уретана — с другой стороны, — получаются производные, которые в присутствии небольшого количества кофеина изменяют митотические фигуры в радикулярных меристемах пшеницы и что полученный фильм сходен с фильмами, получающимися в тех же условиях, при действии алкилирующих производных.

Наличие хлорацетиловой группы наряду с бетахлорэтиловой группой в молекуле уретана, не усиливает хроматокластического действия получающегося препарата.

После замещения атома хлора атомом йода в ацетиловой группе, новое производное оказывается обладающим таким же цитостатическим действием.

FARMACIA
vol. XIV, nr. 9, anul 1966

Contribuţii cu privire la studiul dozării xantotoxinei şi imperatorinei din produsul Meladinine

MARCELA GHEORGHIU, O. CONTZ, ELENA TARPO

Lucrare efectuată la Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice

Printre substanţele izolate din plante care, în ultimii ani, au îmbogăţit arsenalul medical se numără unele furanocumarine extrase din planta *Ammi majus*, care se administrează în vitiligo (1) şi alopecie (2).

Pînă în prezent, din această plantă, originară din Egipt, s-au extras şase furanocumarine : xantotoxina, imperatorina, izopimpinelina, bergaptenul, amajina şi marmesina (3). Dintre aceste furanocumarine, numai patru au fost introduse în terapeutică şi anume : xantotoxina şi imperatorina, sub formă de soluţie cu denumirea Meladinine, produs al firmelor Biobasal (Elveţia) şi Promedica (Franţa), şi izopimpinelina cu bergaptenul, sub denumirea de Ammifurin, produs al industriei sovietice de medicamente.

Ambele produse se administrează extern prin pensulaţii urmate de supunerea regiunii bolnave razelor ultraviolete.

Produsul meladinine se prezintă în două concentraţii : Meladinine, soluţie forte (xantotoxină 0,75 g şi imperatorină 0,25 g la 100 ml) şi Meladinine soluţie slabă (xantotoxină 0,1 g şi imperatorină 0,033 g la 100 ml). Produsul Ammifurin se prezintă într-o singură concentraţie (izopimpinelină 1,50 g şi bergapten 0,50 g la 100 ml).

Furanocumarinele, fiind substanţe cu structură chimică şi proprietăţi fizico-chimice foarte apropiate, sînt dificil de determinat prin metodele clasice de analiză, cînd se află în amestec. Pentru aceste motive, s-au pus la punct metode de determinare spectrofotometrică a furancumarinelor din plantă după separarea lor prealabilă prin cromatografia pe hîrtie (4, 5).

M. Perelson şi G. Nikonov (6) au pus la punct o metodă de determinare spectrofotometrică directă a izopimpinelinei şi a bergaptenului din Ammifurin, conform metodei generale pentru dozarea a două substanţe în amestec prin determinarea extincţiilor acestora la două lungimi de undă diferite.

În ceea ce priveşte produsul „Meladinine", nu am întîlnit, în literatura cercetată pînă în prezent, nici o metodă pentru dozarea xantotoxinei şi impera-

torinei din produsul ca atare, avînd la dispoziție numai metoda de analiză trimisă de laboratorul producător Institutului pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice.

Principiul acestei metode constă în extracția produsului cu cloroform, evaporarea la sec a extractelor cloroformice, în care au trecut cele două furanocumarine și cîntărirea reziduului. Pentru determinarea xantotoxinei separat, se aplică o metodă colorimetrică pe o nouă cantitate de produs. Scăzînd cantitatea de xantotoxină astfel determinată din greutatea reziduului obținut mai sus, se calculează cantitatea de imperatorină existentă în produs. Această metodă este greoaie și nespecifică, deoarece imperatorina este determinată indirect.

Încercînd să aplicăm metoda utilizată de Perelson și Nikonov (6), am constatat că extincțiile proprii ale excipienților utilizați la prepararea soluției interferează extincțiile xantotoxinei și imperatorinei.

De asemenea, aplicînd metodele menționate în literatură (6, 7, 8, 9, 10), pentru separarea prin cromotografie pe hîrtie a furanocumarinelor din plantă, nu am obținut rezultate satisfăcătoare, deoarece spoturile celor două furanocumarine nu s-au separat suficient pentru a putea fi eluate în vederea determinărilor spectrofotometrice ulterioare.

Avînd în vedere cele menționate mai sus, ne-am propus să punem la punct o metodă pentru separarea și dozarea furanocumarinelor din produsul Meladinine.

În acest scop, am utilizat cromatografia în strat subțire pentru separarea xantotoxinei și imperatorinei direct din produs, urmînd ca determinarea cantitativă a furanocumarinelor să se efectueze spectrofotometric pe soluțiile obținute prin eluția spoturilor.

CERCETĂRI PERSONALE

I. Separarea furanocumarinelor prin cromatografia în strat subțire

Aplicînd diverse metode menționate în literatură (3, 11) pentru cromatografia în strat subțire a furanocumarinelor, am obținut o separare satisfăcătoare a xantotoxinei de imperatorină pe plăci de silicagel alcalinizate, irigate cu sistemul de solvenți : toluen, formiat de etil, acid formic (5:4:1) (11).

Pentru a mări puterea de separare, cît și pentru a înlătura unele neregularități ale suprafeței stratului de silicagel, am înlocuit soluția 0,3 M de acetat de sodiu utilizată de autor (11) la prepararea plăcilor cu o soluție 0,5 N de hidroxid de potasiu. În urma experimentărilor efectuate, am pus la punct următoarea metodă pentru prepararea plăcilor : se amestecă bine, într-o capsulă de porțelan, 10 g silicagel (sita 0,06), 1,7 g gips (sita 0,06), 22 ml soluție 0,5 N de hidroxid de potasiu și se întinde amestecul obținut pe 6 plăci 12 cm $\times$ 8 cm. Se lasă plăcile tip de 20 de minute în aer liber, după care se usucă 20 minute la 105°.

Pe plăcile astfel preparate am picurat cîte 5 μ l din soluții 1% în alcool de 95° de xantotoxină și imperatorină-etalon și 25 μ l dintr-o soluție care conține 0,75 g xantotoxină și 0,25 g imperatorină-etalon la 100 ml alcool de 95°. Substanțele-etalon ne-au fost puse la dispoziție de firma Biobasal.

Irigarea s-a efectuat cu sistemul de solvenți toluen, formiat de etil, acid formic (5:4:1) în vase închise saturate în prealabil cu amestecul de solvenți. Poziția spoturilor a fost determinată după irigare prin expunere la lumină U.V., în care xantotoxina dă un spot de culoare galbenă cu Rf 0,5 și imperatorina dă un sopt de culoare galbenă cu Rf 0,59.

În figura 1 este redată schema cromatogramei obținute în aceste condiții : valorile Rf din figură reprezintă media valorilor obținute la un număr de 10 plăci.

Pentru a verifica dacă separarea spoturilor este totală, s-a picurat, pe un spot liniar de 6 cm lungime, 0,025 ml soluție de Meladinine soluție forte, preparată de noi din substanța-etalon. După irigare s-au eluat separat cu cloroform spoturile obținute. Eluatele cloroformice s-au evaporat la sec. Reziduurile s-au dizolvat într-o cantitate minimă de cloroform (circa 0,1 ml) și s-au picurat separat pe o placă nouă, alături de soluțiile de xantotoxină și imperatorină-etalon. După irigare, s-a expus placa la lumină ultravioletă pentru developarea spoturilor și s-a constatat că separarea este totală, deoarece eluatele prezintă cîte un singur spot cu valorile Rf egale cu cele ale substanțelor etalon.

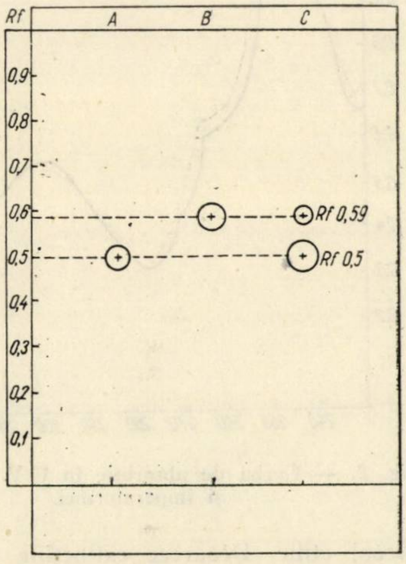


Fig. 1. — Schema cromatogramei în strat subțire a xantotoxinei și imperatorinei separat și în amestec.

A — soluție de xantotoxină Rf 0.5 ; *B* — soluție de imperatorină Rf 0,59 ; *C* — soluție de xantotoxină 0,75 g și imperatorină 0,25 g la 100 ml.

II. Determinarea curbei de absorbție în U. V. a xantotoxinei și imperatorinei

Deoarece am constatat că în datele întîlnite în literatură (3, 8) există o neconcordanță în ceea ce privește valorile extincțiilor, cît și a lungimilor de undă la care au avut loc absorbțiile maxime și minime ale xantotoxinei și imperatorinei, am trasat curba de absorbție în U.V. a acestora în domeniul de la 230 m µ la 300 m µ. Determinările s-au efectuat în cuve de 1 cm pe soluții alcoolice 1 mg%, cu un spectrofotometru V.S.U.I.C. Zeiss Jena.

Rezultatele obținute sînt redate în figura 2.

După cum se vede din figura 2, valorile extincțiilor sînt aproape identice pentru aceste două substanțe. Maximul de absorbție din jurul lungimii de undă de 300 m µ este specific inelului lactonic din moleculă (4). Comparînd datele obținute de noi cu cele din literatură, se constată că valorile extincțiilor molare determinate de noi pentru xantotoxină sînt mai mici, iar pentru imperatorină sînt mai mari decît valorile determinate de Beyrich (4), iar lungimile de undă ale absorbțiilor maxime și minime indicate de Akacic (8) diferă de lungimile de undă indicate de Beyrich, care sînt foarte apropiate de cele obținute de noi.

Determinînd curbele de absorbție în U.V. ale xantotoxinei și imperatorinei-etalon obținute prin eluție de pe cromatogramă, am constatat că curbele de absorbție ale acestor substanțe nu suferă nici o modificare calitativă.

Pentru a stabili dacă absorbția în U.V. a solvenților utilizați la prepararea produsului Meladinine interferează absorbția în U.V. a xantotoxinei și imperatorinei, am preparat un amestec din acești solvenți în proporția indicată de laboratorul producător. Din amestec am picurat 0,025 ml pe o placă. După irigare și uscare s-au eluat cu cloroform zone comparabile în dimensiuni cu cele delimitate de spoturile furanocumarinelor. Eluatele cloroformice au fost evaporate la sec, iar reziduul obținut a fost adus cu alcool de 95° într-un balon cotat de 25 ml. S-a determinat absorbția în U.V. a soluțiilor alcoolice, utilizîndu-se cuve de 1 cm. Rezultatele obținute sînt redate în tabelul I.

După cum se constată din tabelul I, absorbţia eluatului la 300 mμ este neglijabilă şi deci nu va interfera pe aceea a substanţelor furanocumarinice, în timp ce la 247 mμ valorile extincţiei sînt apreciabile. Acest lucru ne-a determinat să alegem lungimea de undă de 300 mμ pentru determinările cantitative ulterioare.

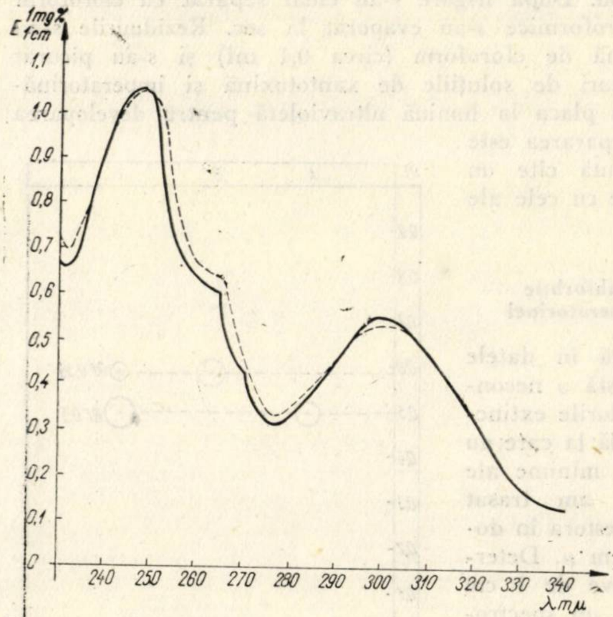


Fig. 2. — Curba de absorbţie în U.V. a xantotoxinei şi imperatorinei.

În plus, pentru a compensa şi această absorbţie minimă, am efectuat, din acest moment, toate determinările spectrofotometrice faţă de o soluţie martor obţinută prin eluţia unei zone din placa respectivă aflată în afara zonelor delimitate de spoturile furanocumarinelor.

Deoarece formula amestecului de solvenţi utilizaţi de producător pentru prepararea produsului Meladinine constituie un secret de fabricaţie, ne-am propus să înlocuim la prepararea soluţiilor-etalon acest amestec cu alcool etilic de 95°. Pentru a verifica dacă alcoolul nu interferează extincţia în U.V., am efectuat determinările de mai sus prin eluarea unei zone dintr-o placă pe care s-au picurat 0,025 ml alcool etilic. Deoarece extincţiile obţinute sînt identice cu extincţiile rezultate în cazul amestecului de solvenţi, am ales alcoolul etilic pentru prepararea soluţiilor-martor.

Tabelul I

Extincţiile obţinute prin eluţia unei zone dintr-o placă pe care s-a picurat 0,025 ml amestec de solvenţi cu care se prepară produsul Meladinine

Lungimea de undă λmμ	Extincţia E	Lungimea de undă λ mμ	Extincţia E	Lungimea de undă λ mμ	Extincţia E
230	0,136	260	0,058	290	0,018
235	0,114	265	0,055	295	0,016
240	0,096	270	0,048	300	0,015
245	0,080	275	0,033	305	0,014
250	0,072	280	0,030	310	0,013
255	0,064	285	0,025	315	0,011

III. Determinarea solventului optim şi al randamentelor de eluţie

Pentru a determina solventul optim şi randamentul de eluţie, am picurat pe 10 plăci cîte 0,025 ml soluţie 1% xantatoxină în alcool de 95° şi pe alte 10 plăci acelaşi volum de soluţie 1% în alcool de 95° de imperatorină. După irigare, spoturile au fost eluate separat cu cloroform, alcool etilic absolut, alcool etilic de 95° şi cu alcool metilic. Eluatele obţinute au fost prelucrate ca mai sus, determinîndu-se apoi extincţiile acestora la 300 mμ. Valorile obţinute au fost raportate la cele determinate pentru soluţiile de 1 mg% xantotoxină şi impera-

torină-etalon (fig. 1), calculîndu-se, astfel, randamentul de eluție. Rezultatele obținute sînt redate în tabelul II, în care sînt trecute valorile maxime și minime obținute pentru 10 determinări, precum și valoarea medie calculată pentru aceste 10 determinări.

Tabelul II

Randamentul de eluție a xantotoxinei și imperatorinei, determinat pentru cloroform, alcool etilic absolut, alcool etilic de 95° și alcool metilic

Solventul de eluție	Valorile maxime și minime obținute pentru xantotoxină și imperatorină	Valoarea medie calculată
Cloroform	90– 98%	94%
Alcool etilic de 95°	119–130%	126%
Alcool etilic absolut	118–129%	125,5%
Alcool metilic	105–117%	111,2%

Din datele prezentate în tabelul II, se constată că solventul optim de eluție este cloroformul, deoarece dă randamente sub 100% și apropiate de valorile universal cunoscute pentru randamentele de eluție. Ceilalți solvenți antrenează o serie de substanțe care interferează extincțiile substanțelor de determinat, ceea ce face ca valorile obținute pentru randamentul de eluție să fie nesemnificative.

Deoarece, după cum reiese din tabelul II, valorile obținute la eluția plăcilor variază în limite foarte mari, în funcție de lotul de plăci utilizate, am hotărît ca determinările cantitative să se efectueze în prezența unei soluții alcoolice de xantotoxină și imperatorină-etalon.

IV. **Determinarea cantității necesare pentru a fi picurate pe placă**

În scopul determinării condițiilor optime de separare, am picurat, pe plăci separate, cîte 0,1 ml ; 0,075 ml ; 0,05 ml ; 0,025 ml Meladinine soluție forte și cîte 0,2 ml ; 0,15 ml ; 0,1 ml Meladinine, soluție slabă, preparate de noi după formula laboratorului producător, utilizînd xantotoxină și imperatorină-etalon. După irigare s-au developat spoturile prin expunere la lumină ultravioletă, constatîndu-se că separarea cea mai netă se obține cînd se picură pe placă 0,025 ml soluție forte și 0,15 ml soluție slabă. Pentru cantități mai mari de soluție spoturile au avut tendința de a forma cozi, zona de separare între ele prezentînd o ușoară luminiscență, ceea ce denotă că separarea nu este netă.

Pentru acest motiv, am utilizat, în lucrările noastre, aceste cantități de soluție.

Rezultatele studiilor noastre ne-au permis să punem la punct o metodă pentru dozarea xantotoxinei și imperatorinei din produsul Meladinine soluție forte și soluție slabă. Metoda propusă de noi este specifică și necesită cantități foarte mici de produs.

PRINCIPIUL METODEI

Principiul metodei propuse de noi se bazează pe separarea xantotoxinei de imperatorină prin cromatografie în strat subțire. Furanocumarinele astfel separate se eluează de pe placă, pentru a fi apoi dozate spectrofotometric, în comparație cu o soluție martor preparată cu xantotoxină și imperatorină etalon, cromatografiată și eluată în condiții identice cu soluția de dozat.

Reactivi :

1. Acid formic
2. Alcool etilic 95°
3. Formiat de etil.
4. Toluen
5. Hidroxid de potasiu, soluţie 0,5 N.
6. Silicagel pentru cromatografie, sita 0,06
7. Sulfat de calciu anhidru p.a., sita 0,06.

PREPARAREA PLĂCILOR

10 g silicagel şi 1,7 g sulfat de calciu se amestecă bine, timp de 5 minute, cu 22 ml soluţie de hidroxid de potasiu 0,5 N. Amestecul se întinde pe 6 plăci de sticlă 12 cm × 8 cm. Plăcile se lasă 20 minute în aer liber, după care se usucă 20 de minute în etuvă, la 105°. După ce sînt scoase din etuvă, plăcile sînt păstrate în exicator, pînă la utilizare.

Prepararea soluţiilor martor de Meladinine soluţie forte şi soluţie slabă

0,075 g de xantotoxină şi 0,025 g imperatorină pentru Meladinine soluţie forte sau 0,01 g xantotoxină şi 0,033 g imperatorină pentru Meladinine soluţie slabă se aduc cu alcool de 95° într-un balon cotat de 10 ml.

TEHNICA DE LUCRU

Se picură 0,025 ml Meladinine soluţie forte sau 0,15 ml Meladinine soluţie slabă la o distanţă de 1,5—2 cm de unul din capetele plăcii de sticlă. Soluţiile se picură pe mai multe puncte aşezate pe o linie dreaptă la o distanţă de 4 mm unul de altul, astfel încît, la sfîrşit, să formeze o bandă continuă, lungă de 6 cm. Pe o placă din acelaşi lot se picură aceleaşi cantităţi de Meladinine soluţie forte sau soluţie slabă, soluţii martor preparate de noi. Amîndouă plăcile (cu proba martor şi cu proba de analizat) se introduc în acelaşi vas de irigare saturat cu un amestec preparat din toluen, formiat de etil, acid formic (5:4:1), care se utilizează şi pentru irigare. Se lasă placa în vasul de irigare, pînă cînd frontul solventului a ajuns la 0,5 cm de la marginea superioară a plăcii. Se scot plăcile din vas şi se lasă timp de 30 de minute, în aer liber, după care se expun la lumină ultravioletă, pentru a se delimita zonele spoturilor separate plus o zonă lipsită de furanocumarine de dimensiuni egale cu ale zonei xantotoxinei. Se transferă, cu ajutorul unui bisturiu, fiecare zonă delimitată din stratul de silicagel într-un balon Erlenmayer cu dop şlefuit. Se adaugă 20 ml cloroform şi se agită timp de 15 minute. Se filtrează cloroformul într-un balon de 50 ml şi se concentrează pe baia de apă. Peste silicagelul rămas se adaugă din nou 20 ml cloroform şi se agită timp de 5 minute, după care se filtrează, repetîndu-se încă o dată aceeaşi operaţie. Eluatele cloroformice concentrate la sec se aduc cantitativ cu alcoolul etilic de 95°, într-un balon cotat de 25 ml. Se determină extincţia acestor soluţii în cuve de 1 cm la lungimea de undă de 300 mμ. Cantitatea de furanocumarine existente la 100 ml Meladinine se află cu ajutorul formulei :

$$C_p = \frac{E_p}{E_m} \times C_m, \text{ în care}$$

C_p = cantitatea de furanocumarine din probă în g %;
C_m = cantitatea de furanocumarine din 100 ml soluţie martor ;
E_p = extincţia eluatului probei de determinat ;
E_m = extincţia eluatului soluţiei martor.

Pentru a stabili precizia metodei, am dozat, după procedeul de mai sus, o soluție de Meladinine soluție slabă, preparată de noi din xantotoxină și imperatorină-etalon, utilizînd însă ca martor soluții alcoolice echivalente de xantotoxină și respectiv de imperatorină ale căror extincții în U.V. au fost determinate direct fără a mai fi cromatografiate.

Calculul erorilor, efectuat pentru 10 determinări, a dus la următoarele valori.

a) pentru xantotoxină $\overline{X} = 0,0935$ $S\overline{X} = \pm 0,00082$ $\alpha = 0,05$

$$t\alpha = 2,26 \quad A = 0,0935 \pm 0,00205 \quad \frac{S\overline{X}.100}{\overline{X}} = \pm 2,1\ \%$$

b) pentru imperatorină $\overline{X} = 0,03093$ $S\overline{X} = \pm 0,0008$ $\alpha = 0,05$

$$t\alpha = 2,26 \quad A = 0,03093 \pm 0,0008 \quad \frac{S\overline{X}.100}{\overline{X}} = \pm 2,5\%$$

Dacă se calculează din valorile de mai sus randamentul de eluție, se constată că xantotoxina se recuperează de pe placă în proporție de 93,5%, iar imperatorina în proporție de 93,7%.

Atunci cînd se lucrează cu soluții martor obținute prin eluție după cromatografiere, randamentul de eluție influențează, într-o măsură mult mai mică, rezultatul determinării.

CONCLUZII

În urma studiilor efectuate, am pus la punct o metodă pentru separarea și dozarea xantotoxinei și imperatorinei din produsul Meladinine soluție forte și soluție slabă. Principiul metodei constă din separarea xantotoxinei de imperatorină cu ajutorul cromatografiei în strat subțire. Spoturile se eluează separat pentru determinarea spectrofotometrică a celor două furanocumarine la 300 mμ.

BIBLIOGRAFIE

1. TROJANEK I., HODKOVA J. — *Planta medica*, 1961, vol. 9, nr. 2, p. 200.
2. SIDI G., BOURGEOIS-SPINASSE J. — *Presse méd.*, 1955, nr. 63, p. 458.
3. HÖRHAMMER H., WAGNER H. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1962, vol. 102, nr. 24, p. 733.
4. BEYRICH TH. — *Pharmazie*, 1964, vol. 19, nr. 11, p. 700.
5. BLAZEK Z., STARY F. — *Mitt. dtsch. pharm. Ges. u. Pharm.*, 1965, vol. 35, nr. 7, p. 117.
6. PERELSON M., NIKONOV G. — *Med. Prom. S.S.S.R.*, 1965, vol. 19, nr. 3, p. 42.
7. ANANICEV A. — *Med. Prom. S.S.S.R.*, 1963, vol. 17, nr. 8, p. 44.
8. AKACIK B., KUSTRAK D., POJE B. — *Planta medica*, 1961, vol. 9, nr. 1, p. 70.
9. GRIJIĆ-VASIĆ J. — *C.A.*, 1961, vol. 55, p. 24, 393 h.
10. RAHMAN A., KASSEM A. — *Arch. Pharm.*, 1959, vol. 292, nr. 6, p. 277.
11. STAHL E., ACHORN P. — *Z. physiol. Chem.*, 1961, vol. 325, p. 263.

Articol intrat în redacție la 12.III.1966.

Indicele de clasificare: 668.537.1

RÉSUMÉ

Marcela Gheorghiu, O. Contz, Elena Tarpo — CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DU DOSAGE DE LA XANTHOTOXINE ET DE L'IMPÉRATORINE DU PRODUIT MÉLADININE

On a étudié les méthodes de séparation de la xanthotoxine et de l'impératorine au moyen de la chromatographie en couche mince.

Après séparation et élution, les substances ont été déterminées spectro-photométriquement. On a utilisé la comparaison de l'extinction des substances dans les rayons ultra-violets avec les extinctions obtenues dans des conditions identiques pour la xanthotoxine et l'imperatorine-étalon.

En se fondant sur les études effectuées, on a mis au point une méthode pour le dosage de la xanthotoxine et de l'impératorine du produit Méladynine, en solution forte et en solution faible.

ZUSAMMENFASSUNG

Marcela Gheorghiu, O. Contz, Elena Tarpo — ZUR MENGENMÄSSIGEN BESTIMMUNG DES XANTHOTOXINS UND IMPERATORINS IM PRÄPARAT MELADININE

Es wurden die Verfahren zur Scheidung von Xanthotoxin und Imperatorin mit Hilfe der Dünnschichterchromatographie studiert.

Nach der Scheidung und Elution wurden die Stoffe spektrophotometrisch bestimmt. Es wurde einer Gegenüberstellung der Extinktion derselben im Ultraviolettlicht und der unter gleichen Bedingungen für Normxanthotoxin und- Imperatorin erhalten Extintionen angewandt.

Auf Grund der durchgeführten Untersuchungen wurde ein Verfahren zur mengenmässigen Bestimmung des Xanthotoxins und Imperatorins im Präparat Meladinine, starke und schwache lösung, erarbeitet.

SUMMARY

Marcela Gheorghiu, O. Contz, Elena Tarpo — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE DOSAGE OF XANTHOTOXINE AND OF IMPERATORINE FROM THE PRODUCT „MELADININE"

The various methods for separation of xanthotoxine and of imperatorine have been investigated with the aid of thinlayer chromatography.

After separation and elution these substances were spectrophotometrically estimated. Comparation of extinction found in the UV range for the products obtained by analysis was carried out with extinction found for standard solutions of xanthotoxine and imperatorine.

Based on these investigations a new method was devised for the dosage of xanthotoxine and of imperatorine from the product „Meladinine" as well in concentrated as in diluated solutions.

РЕЗЮМЕ

Марчела Георгиу, О. Конц, Елепа Тарко — К ВОПРОСУ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КСАНТОТОКСИНА И ИМПЕРАТОРИНА В ПРЕПАРАТЕ „МЕЛАДИНИН"

Авторы исследовали методы отделения ксантотоксина и императорина при помощи тонкослойной хроматографии.

После отделения и элюции, эти производные определялись при помощи спектрофотометрического метода. Использовалось сравнение экстинкции этих веществ в ультрафиолетовых лучах с экстинкциями, полученными в тождественных условиях для эталонного ксантотоксина и императорина.

На основании осуществленных исследований был уточнен метод количественного определения ксантотоксина и императорина в препарате ,,Меладинин'' (растворы forte и mite).

FARMACIA
vol. XIV, nr. 9, anul 1966

Substanțele tensioactive și influența lor asupra proceselor de dizolvare și extracție

(Rezumat)

T. TRANDAFILOV, D. MIHAILOVA, E. MINCOV

Lucrare efectuată la Catedra de tehnologia formelor farmaceutice, Facultatea de farmacie, Sofia

Expunerea este consacrată lucrărilor de cercetare actuale asupra substanțelor tensioactive și indică, în linii generale, chimia și aplicațiile acestora.

Formele medicamentoase lichide de uz intern și extern prezintă unele inconveniente. În primul rînd, nu toate substanțele medicamentoase sînt solubile în apă sau în concentrațiile cerute de terapeutică ; sistemul lichid al formelor medicamentoase constituie un mediu favorabil pentru reacții chimice, modificări chimice, diminuarea efectului terapeutic etc.

Insolubilitatea în apă a unei substanțe date este condiționată de energia interacțiunii moleculare (A_{xy}), care se poate reprezenta prin ecuația următoare :

$$A_{xy} = A_{Lxy} + A_{Hxy},$$

în care: A_{Lxy} este interacțiunea dintre părțile moleculei, determinată de forțele London :

A_{Hxy} — interacțiunea provenind din forțele cu caracter polar, mai ales cele datorite legăturilor de hidrogen. În acest caz, moleculele de apă se atrag reciproc într-o măsură mult mai mare decît moleculele de apă și cele ale substanței supuse solubilizării. Se știe că solubilitatea substanțelor medicamentoase este una din condițiile prealabile ale efectului terapeutic. Solubilitatea insuficientă a substanțelor hidrofobe poate fi ameliorată în diferite moduri. Unul dintre ele constă în utilizarea agenților intermediari cu ajutorul cărora se poate mări solubilitatea acestor substanțe medicamentoase. Pentru aceasta sînt foarte indicate tensioactivele din grupul *Tween*-urilor.

În practica medicală din Bulgaria se prescrie o poțiune antitusică cu următorul conținut ; infuzie de rădăcini de primula, benzoat de sodiu și soluție amoniacală de anason. În acest sistem lichid se obține, în funcție de raporturile cantitative dintre componente, un precipitat spontan voluminos. În același timp, sistemul capătă și un aspect opalescent. Precipitatul s-ar datori interacțiunii substanțelor-balast ale infuziei cu uleiul esențial conținut în soluția amoniacală cu anason, iar opalescența este provocată de diluarea soluției alcoolice amoniacale de anason cu infuzia apoasă, ceea ce, în urma condensării moleculelor de ulei de anason, conferă sistemului un aspect de turbiditate.

În vederea cercetărilor tehnologice, spre a îndepărta inconvenientele mai sus menționate, autorii au determinat momentul critic de turbiditate, respectiv al începutului rupturii de echilibru al sistemului. În acest scop s-a considerat drept moment critic al turbidității procesul inițial al condensării, care permite să se stabilească trecerea de la stadiul omogen al sistemului la cel heterogen. Acest moment s-a exprimat în valoare numerică prin indicele de turbiditate, dedus prin titrare apoasă.

Prin cercetări efectuate pe mai multe modele tehnologice experimentale se deduc diversele momente critice de turbiditate și se stabilesc raporturile cantitative între componente. Pe baza rezultatelor obținute, curbele grafice dovedesc existența unor relații liniare.

Pe baza acestor rezultate, prescripția de mai sus se poate stabiliza cu o cantitate determinată de *Tween* 80 și forma medicamentoasă obținută este limpede ; ea nu comportă precipitate și nici opalescență.

Sub un alt aspect a fost tratată problema teobrominei, care face parte din substanțele medicamentoase solide foarte puțin solubile în apă, ceea ce limitează mult aplicarea ei în terapeutică sub forma lichidă. S-a studiat influența tensioactivelor din grupul *Tween*-urilor asupra solubilității cantitative a acesteia în apă, pentru a găsi o rezolvare a dificultăților de ordin tehnologic, care se ivesc la prepararea formelor magistrale conținînd teobromină. În condițiile experimentale date s-au determinat, atît cantitatea dizolvată de teobromină, cît și cantitatea totală a sistemului. Cantitatea totală reprezintă suma dintre teobromina dizolvată și cea în suspensie. Rezulatele obținute și prezentate grafic exprimă relația dintre teobromină (dizolvată și totală) și cantitatea de *Tween*. Din datele obținute se observă că teobromina dizolvată depinde de natura și procentajul conținutului de tensioactive din sistem. În pofida solubilității crescute în prezența tensioactivelor, concentrația obținută de 0,07% soluție de teobromină este insuficientă pentru realizarea unui efect terapeutic determinat. Pentru acest motiv, s-au întreprins o altă serie de cercetări în vederea obținerii de suspensii stabile de teobromină. În acest scop, s-a cercetat dependența dintre gradul de mărunțire a teobrominei obținute prin metoda mecanică de dispersie și cantitățile crescînde de *Tween*-20, 40, 60 și 80.

Curbele de sedimentare obținute arată că sistemele stabilizate cu ajutorul *Tween*-ului sînt puțin durabile și oscilațiile în separarea fazelor solide depind de natura și cantitatea *Tween*-ului utilizat.

În vederea studiilor comparative s-au pus la punct unele modele tehnologice cu o compoziție complexă de tensioactive, tragacanta și metilceluloză. În aceste modele, teobromina obținută prin dispersie a fost comparată cu teobromina obținută prin condensare. Rezultatele obținute confirmă posibilitatea de a se stabiliza, într-un mod durabil, suspensiile de teobromină, dîndu-se preferință sistemelor mixte.

După părerea autorilor, procesele de dizolvare și extracție se află într-o strînsă interdependență. În această legătură s-au făcut cercetări într-un complex mai larg, în vederea stabilirii influenței exercitate de *Tween* 20 și *Tween* 80 asupra solubilității și extracției esenței de lavandă. S-a studiat diagrama fazei Gibbs, care dă o imagine cantitativă completă a solubilității unui sistem cu multe componente. Diagramele triunghiulare obținute arată că introducerea de *Tween* 20 în sistem atrage după sine o mai mare creștere a solubilității uleiului de lavandă decît cea de *Tween* 80.

Influența diferitelor substanțe tensioactive este strîns legată de concentrațiile micelare critice ale diverselor sisteme experimentale, s-a putut constata că ele sînt de aceeași valoare atît pentru *Tween* 20, cît și pentru *Tween* 80. Conform acestor rezultate, trebuie să ne așteptăm la o influență pozitivă a tensioactivelor asupra randamentului esenței de lavandă. Într-adevăr, rezultatele obținute la probe cu *Tween* 20 și *Tween* 80, uleiul de lavandă, cantitativ, crește față de probele fără substanțe tensioactive. Din drog conservat 2 ani și cu concentrație de ulei esențial 1,65%, randamentul uleiului în prezența tensioactivului este 1,4% sau, calculat în raport cu cantitatea de ulei esențial din drog — 84,8%. Pentru drog conservat numai 10 zile, concentrația în ulei esențial este de 3,7%, cantitatea extrasă este de 3,6%, iar randamentul calculat în raport cu cantitatea de ulei din drog, 97,2%.

Confruntînd randamentul cantitativ de ulei esențial cu concentrația micelară critică a *Tween*-ului, procesul evoluează în concordanță cu prevederile teoretice ale autorilor.

Indicele de clasificare : 615—011

Proprietățile fizico-chimice ale unor bentonite bulgare si comportarea reologică a gelurilor respective

(Rezumat)

T. TRANDAFILOV, L. TOMASINI

În prima parte a lucrării sînt redate unele aspecte istorice în legătură cu descoperirea bentonitelor, caracteristicile lor fizico-chimice, aranjamentul lor structural, proprietățile lor de îmbibare și altele. După majoritatea autorilor, bentonitele sînt un produs de alterare a straturilor vulcanice, cu caracter alcalin sau alcalin-pămîntos. Bentonitele alcaline se cunosc sub numele de bentonite naturale și reprezintă silicați de sodiu și de aluminiu. Bentonitele alcalino-pămîntoase conțin calciu sau sodiu și se numesc metabentonite și au o capacitate de îmbibare slabă sau nulă. În general, proprietățile particulare ale bentonitelor se datoresc conținutului lor de cel puțin 75% minerale din grupul montmorilonitei.

Studiile inițiale asupra argilelor din bentonite au fost întreprinse pentru ca acestea să poată fi utilizate în industrie. În ultimii ani se găsesc indicații din ce în ce mai numeroase și se citează studiile și cazurile de aplicare a bentonitelor în domeniul practicii farmaceutice.

Spre a utiliza resursele minerale din Bulgaria, autorul în colaborare cu doctoranta L. Tomasini, enunță astfel scopul cercetărilor: a) a stabili existența zăcămintelor de bentonite în Bulgaria; b) a determina proprietățile lor fizico-chimice; c) a studia posibilitățile utilizării lor în farmacie.

După părerea autorului, studiile asupra unor bentonite bulgare reprezintă o încercare de generalizare și sînt în legătură cu proprietățile fizico-chimice care permit determinarea domeniului de utilizare cel mai indicat în industria farmaceutică.

În partea a doua a lucrării se trec în revistă cercetările făcute de autor și colaborarea sa asupra zăcămintelor de argilă din Bulgaria, respectiv, asupra materialelor de la Dimitrovgrad, Kîrdjali și Slamino. Rezultatele obținute sînt reprezentate prin numeroase tabele și diagrame. Cele mai importante sînt:

1. Analiza chimică a dovedit că argilele bulgărești conțin siliciu și aluminiu ca compuși principali, precum și unele cantități de Fe_2O_3, CaO, MgO și S, iar raportul SiO_2/R_2O_3 variază pentru argilele din Dimitrovgrad și Kîrdjali între 3,5 și 4,5, corespunzînd, deci, condițiilor generale. În ceea ce privește argilele din Slamino, acest raport este de 2,6, apropiindu-se mai mult de cel al caolinitei și micei. Conținutul în fier este mult inferior limitei admisibile de 7% (Dimitrovgrad — 1%; Kîrdjali — 5,15% și Slamino — 5,9%).

Culoarea argilelor variază după conținutul în oxizi și hidroxizi de fier, trecînd de la alb la gri-bej și la verde-gri.

2. Analiza termică diferențială a scos în evidență cele trei cîrlige andotermice și unul exotermic specifice argilelor de tip montmorilonitic.

3. Examenul structural cu raze X a confirmat rezultatele analizei termice diferențiale. Deci argilele bulgărești sînt de tip montmorilonitic, dar conțin diferite impurități, mai ales ilită și cuarț.

4. O confirmare a tipului bentonitic al argilelor bulgare s-a obținut și cu reacția de colorare la benzidină, care a fost pozitivă.

5. Studiile granulometrice efectuate pe argilele bulgărești arată că argila din Dimitrovgrad este nisipoasă; particulele dominante sînt mai mari de 0,05 mm și gradul de polidispersie este crescut, respectiv cu coeficient U = 115. Argila din Kîrdjali conține particule mai mici de 0,05 mm și coeficient U = 14; argila din Slamino — particule mai mici de 0,05 mm și U = 11,3. Imaginea grafică a rezultatelor analizei granulometrice arată că curba granulometrică a argilei din Dimitrovgrad este întinsă, pe cînd curbele celorlalte două probe cresc rapid.

Comportarea fizico-chimică a argilelor bulgare a arătat că ele pot fi utilizate în diferite domenii ale farmaciei, mai ales la prepararea bazelor de unguente, respectiv gelurilor lor.

Conferențiarul face o mică digresiune, pentru a da precizări asupra structurii gelurilor de bentonită și proprietăților mecanice (viscozitatea, rezistența la întindere, elasticitate, plasticitate etc.), cît și asupra metodelor de cercetare reologică.

Prin metoda reologică şi calculele respective, conferenţiarul stabileşte curbele de scurgere şi tensiunea-limită de alunecare a unor geluri obţinute cu bentonita din Dimitrovgrad şi Kîrdjali. O altă serie de studii au avut ca scop stabilirea comportării tixotropice a gelurilor obţinute din bentonite bulgare. Rezultatele studiilor tixotropice permit să se tragă concluzia că sistemul format de 15% gel de bentonită din Dimitrovgrad şi amestecurile sale sînt corpuri plastice, fără deformare reziduală şi pot fi utilizate ca baze de unguent. Spre confirmarea practică a acestui fapt, unele unguente făcute cu bentonită din Dimitrovgrad s-au dovedit a avea, în timpul testelor clinice, proprietăţi protectoare şi terapeutice.

Indicele de clasificare : 615.777.946

THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS (BAZELE FARMACOLOGICE ALE TERAPEUTICII)

Louis S. Goodman, Alfred Gilman

ed. a III-a, 1 785 p., Ed. MacMillan, New York, 1965

Cea de a 3-a ediţie a acestui text farmacologic enciclopedic cuprinde 76 de capitole, rod al contribuţiei a 42 de autori. Faţă de ediţiile anterioare, aceasta este mult mai completă, deoarece cuprinde, pe lîngă datele obişnuite, date în legătură cu relaţiile dintre structură şi activitate, studii clinice şi de laborator, analiza posologiei şi a căilor de administrare, efecte secundare etc.

Fiecare capitol este pus la punct în lumina realizărilor moderne şi formează o parte de sine stătătoare, în aşa fel încît nu mai este necesară consultarea unor materiale suplimentare.

Tratatul se ocupă, în principal, cu mecanismele de acţiune şi metabolismul diverselor substanţe medicamentoase. Pentru a descrie procesele ce se petrec la nivelul celular, autorii aprofundează aspectul biochimic, rolul multilateral al enzimelor şi al reacţiilor competitive dintre medicament şi diverşi factori.

Un exemplu grăitor al profunzimii cu care este tratat materialul îl poate constitui capitolul privitor la agenţii care influenţează activitatea sistemului nervos vegetativ. El este la fel de folositor pentru un farmacolog experimentat, cît şi pentru un student.

Două capitole, precedate de o amănunţită introducere, explică foarte clar mecanismul de acţ une al diureticelor şi felul în care acestea influenţează balanţa hidroelectrolitică.

Date noi sînt cuprinse şi în atît de controversatele domenii ale medicaţiei endocrine. Astfel, sînt aprofundate cunoştinţele privitoare la medicamentele tiroidiene şi antitiroidiene, estrogene, progestative şi altele de tipul insulinei şi agenţilor hipoglicemianţi orali, adrenocorticosteroizi etc.

Un spaţiu ceva mai restrîns este acordat medicamentelor cunoscute de tipul agenţilor anestezici, analgeti şi narcotici, antisepticelor şi sulfonamidelor, antihistaminicelor şi chiar tonicardiacel .r.

În orice caz, este cert că această nouă ediţie a „Bazelor farmacologice ale terapeuticii“ constituie un îndreptar complet, modern şi necesar oricărui farmacist sau medic.

H. Hoffmann

SEROTONIN (SEROTONINA)

S. Garattini, L. Valzelli

1 vol., 394 p., Ed. Elsevier, Amsterdam, 1965

Serotonina nu este cunoscută decît de 15 ani ; totuşi puţine substanţe au suscitat un interes atît de mare în diversele domenii ale biologiei. Principalele funcţii şi proprietăţi care i-au fost recunoscute sînt cele de : agent de apărare a organismului, sub-

stanță vasoactivă, mediator neuronal, medicament psihotrop, hormon al tractului gastrointestinal și factor de formare al trombusului.

Lucrarea lui Garattini și Valzelli descrie proprietățile chimice, metodele de dozare, rolul metabolic și modul de acțiune a serotoninei asupra principalelor sisteme ale organismului.

Ultimele 2 capitole se ocupă cu distribuția serotoninei în regnul animal și vegetal și acțiunea unor agenți farmacodinamici asupra conținutului în serotonină.

Această monografie completă constituie o informație indispensabilă asupra uneia din cele mai interesante probleme de biologie abordată în cea de-a doua jumătate a secolului nostru.

H. Hoffmann

CHEMISCH-PHYSIKALISCHE VITAMIN-BESTIMMUNGS-METHODEN FÜR DAS CHEMISCHE, PHARMAZEUTISCHE, LANDWIRTSCHAFTLICHE, PHYSIOLOGISCHE UND KLINISCHE LABORATORIUM (METODE DE DOZARE FIZICO-CHIMICĂ A VITAMINELOR PENTRU LABORATOARELE DE CHIMIE, FARMACIE, AGRICOLE, DE FIZIOLOGIE ŞI CLINICE)

F. Gstirner

ed. a V-a, 1 vol., 426 p., 26 fig., Ed. F. Enke, Stuttgart, 1965

Această lucrare constituie cea de-a 5-a ediție, revăzută și mărită, a tratatului atît de cunoscut al prof. Gstirner de la Facultatea de farmacie din Bonn.

Metodele fizico-chimice descrise privesc vitaminele A, B_1, B_6, B_{12}, C, D, E, K, carotenii, acidul folic, acidul nicotinic și amida sa, acidul pantotenic, acidul paraaminobenzoic, colina, rutina etc.

Gstirner analizează, foarte pe larg, o literatură bogată și folosește, în acest volum, o bibliografie amănunțită.

Metodele cele mai moderne sînt descrise cu cele mai fine detalii, în așa fel încît ele pot fi reproduse foarte ușor la prima citire.

Un loc important este acordat metodelor folosite la dozarea lichidelor biologice și preparatelor farmaceutice, cuprinzînd și pe cele polivitaminate.

Lucrarea aduce un real serviciu tuturor celor care se preocupă — în diverse domenii — de dozarea vitaminelor și mai ales laboratoarelor de control farmaceutic care vor putea dobîndi o experiență deosebită în practica lor curentă.

H. Hoffmann

NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (MEDICAMENTE ANTIINFLAMATORII NESTEROIDICE)

K. Spanjaard

1 vol., 460 p., Ed. Garattini, Milano, 1965

Lucrarea reprezintă cel de al 82-lea volum al seriei dedicate Congreselor internaționale „Excerpta medica foundation". Ea cuprinde expunerile făcute în cadrul unui simpozion ținut la Institutul de cercetări farmacologice „Mario Negri" din Milano.

Avînd ca autori chimiști, farmacologi și clinicieni, volumul este împărțit în 3 capitole mari.

Primul este consacrat problemelor biochimice ale inflamației, urmat de cel al studiului farmacologic al medicamentelor antiinflamatorii nesteroidice, iar ultimul se referă la aprecierea teoretică a valorii lor.

Ca deosebit de originale și importante apar lucrările lui Palazzo și Strani, consacrate salicilaților și agenților antireumatismali nehormonali, ale lui Shen și Sarett, privitoare la descoperirea și proprietățile indometacinului.

16 comunicări se ocupă de constituția chimică a țesutului conjunctiv în cursul diverselor stadii inflamatorii, de tipurile de reacții biochimice responsabile de aceste procese, antiflogistice capabile să blocheze inflamația, influența diverselor substanțe farmacologic active asupra metabolismului țesutului conjunctiv.

Alte comunicări cuprind teste care permit determinarea valorii substanțelor antiinflamatorii, care, în majoritate, sînt de origine sintetică, în afară de sapogenina extrasă din *Ruscus aculeatus*.

Gregorio demonstrează efectele favorabile ale benzindaminei, iar Marmor subliniază utilitatea oxifenbutazonei ca adjuvant în chirurgia ortopedică.

Cercetările aprofundate, comunicate la acest simpozion cu privire la noile substanțe antiinflamatorii, permit să se întrevadă rolul pe care acestea îl vor avea nu numai în terapeutica reumatologică, ci chiar în medicina generală.

H. Hoffmann

PTERIDINE CHEMISTRY (CHIMIA PTERIDINELOR)

Wolfgang Pfleiderer, Edward C. Taylor

535 p., Pergamon Press, 1964

Lucrarea reprezintă editarea celor 37 de referate de la cel de-al 3-lea Simpozion internațional pentru pteridine ținut la Stuttgart — Republica Federală Germană, în septembrie 1962.

Referatele, semnate de cei mai buni specialiști în chimia pteridinelor, sînt însoțite de discuțiile purtate de participanți și cuprind în text numeroase formule de structură, grafice și tabele deosebit de utile pentru interpretarea conținutului.

Lucrarea cuprinde întregul aspect al pteridinelor, începînd cu istoricul și primele începuturi, stare naturală, sinteză, biosinteză, proprietăți fizico-chimice, biologice, analitice, metabolism etc.

Primul capitol, intitulat „Începuturile chimiei pterinelor", descrie, mai întîi, explicația noțiunii de „pterine", atribuită pigmenților aripilor de fluturi și mai recent pigmenților din aripile insectelor în general și care, din punct de vedere chimic, reprezintă substanțe cu cele mai variate structuri chimice ca melanine, omocrome, purine și, în fine, pteridine. Dacă despre coloranții din aripile fluturilor există date foarte vechi în literatura de specialitate, cercetarea chimică a pterinelor datează abia din anul 1889, cînd savantul Hopkins, devenit mai tîrziu celebru prin succesele obținute în chimia alimentară și mai ales prin descoperirea triptofanului și a glutationului, a reușit să izoleze din aripile fluturelui mascul al speciei *Gonepteryx rhamni* L. o substanță amorfă galbenă solubilă în apă, care dădea intensiv reacția murexidului și care nu era altceva decît leucopterina descoperită ulterior. Lui C. Schöpf și H. Wieland le revine meritul de a fi reluat, în anul 1924, studierea pigmenților din aripile fluturilor, prelucrînd cantități enorme din aceste insecte colectate în Europa și în America de Sud și reușind să izoleze în stare pură xantopterina și leucopterina. Se insistă asupra dificultăților considerabile în stabilirea structurii chimice și în analiza acestor substanțe, subliniindu-se importanța lucrărilor lui H. Purrmann, care a reușit, în 1940—1941 să elucideze formula chimică a celor trei pigmenți pteridinici de bază: leucopterina, xantopterina și izoxantopterina. Între timp, între anii 1934—1936 s-a izolat, de către E. Becker, eritropterina și s-a studiat, prin metode cromatografice și fluorescente, repartiția acestor pigmenți în natură, iar W. Koschora a găsit xantopterina în urina umană în proporție de 1:1 000 000.

În capitolul intitulat „Sinteze de pteridine cu hidrați de carbon și 2-trifluorometil-4-alchil-5-oxazolone" se indică produsele unitare obținute prin condensarea 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidinei cu hidrați de carbon (derivați de fructoză, pentoză, riboză), precum și din 2,4,5-triamino-6-izopropil-oxipirimidine cu α-ceto-trifenilfosfarine. În acest din urmă caz, se obțin derivați pteridinici cu acțiune antagonistă față de acidul folic.

Un capitol aparte tratează posibilitățile obținerii prin sinteză a pteridinelor prin adiționarea inelului pirazinic la pirimidine, iar capitolul tratînd despre aminopteridine descrie unele pteridine cu acțiune diuretică, printre care cea mai importantă 6-fenil-2,4,7-triaminopteridina, cunoscută în terapeutică sub numele de triamteren, a cărei acțiune diuretică se bazează pe efectul antagonist asupra efectelor electrolitice ale mineralocorticoizilor.

Alte capitole descriu sinteza unor pteridine 6 şi 7 substituite, a 5-oxizilor lor şi a acetonilxantopterinei cu omologii ei, precum şi a unor derivaţi ai 4-amino-5-nitrosopirimidinelor cu acţiune diuretică şi antagonistă a acidului folic.

Deosebit de interesant este capitolul care tratează sinteza şi structura glicozidelor pteridinice şi care permite ipoteza existenţei unor pteridin-Ns-glicoside naturale care ar putea constitui originea tuturor pteridinelor cunoscute pînă în prezent.

Capitolele tratînd despre hidratarea covalentă a pteridinelor, despre reacţiile de adiţie ale 2-amino-4-hidroxi-7,8-di-hidropteridinelor şi impotranţa lor biochimică, despre formarea complecşilor metalici şi adiţionarea nucleofilă la 8-alchil-4-pteridone sînt adevărate demonstraţii în domeniul sintezei chimice caracterizate prin consideraţii teoretice deosebit de interesante.

În capitolul consacrat studiului spectrelor de rezonanţă protonică ale pteridinelor se descriu cercetările în infraroşu şi în ultraviolet, efectuate pe produsul 2-amino-4-hidroxipteridină, produs de bază al pteridinelor naturale.

Separarea biopterinei şi izobiopterinei sintetice şi izolarea pteridinelor prin cromatografia pe coloană sînt tratate în două capitole speciale.

Studii biochimice interesante sînt redate în capitolele : cercetări privind biogeneza leucopterinei, rolul 5-metiltetrahidroforatului în sinteza enzimatică a metilmetioninei, pterinfosfatul ca produs intermediar în biosinteza acidului folic, biosinteza acidului folic şi a biopterinei, convertirea enzimatică a pteridinelor în acid xantin-8-carboxilic şi formarea enzimatică a riboflavinei.

Capitolele separate tratează despre produşii analogi acidului folic şi despre antagoniştii acidului folic, pe bază de deazapteridine.

Deosebit de interesant este capitolul intitulat : rolul pteridinelor în pigmentare. Cercetînd evoluţia larvară a amfibiilor şi a peştilor, autorii au constatat că apariţia melanoforelor şi a xantoforelor coincide cu apariţia unor pteridine caracteristice şi a cromatoforelor respective. Pentru a urmări biosinteza acestor pteridine, au fost cultivate celule neurale în mediu salin, în prezenţa epidermei, realizîndu-se, astfel, o transplantare xenoplastică a pielii. Rezultatele au indicat că au fost sintetizate pteridine noi.

Mai multe capitole sînt consacrate analizei pteridinelor. Astfel, într-un capitol sînt tratate metodele pentru microanaliza elementară, iar alte trei capitole se ocupă de analiza polarografică a pteridinelor. Metodele polarografice se bazează pe electroreducerea inelului pirazinic la un derivat dihidro prin adiţionarea a doi protoni. Polarografia oscilografică permite diferenţierea unor izomeri ai pteridinelor.

În concluzie, se poate afirma că lucrarea reprezintă o sursă de documentare preţioasă pentru cei interesaţi în cunoaşterea acestor compuşi, care ocupă un rol din ce în ce mai important în biochimie cu aplicaţii largi în terapeutică.

Şt. Tămăşdan

R E F E R A T E

SISTEME SOLUBILIZATE ÎN FARMACIE, **J. Swarbrick**, J. Pharm. Sci., 1965, nr. 9, p. 1 229—1 237

Pe baza unui vast material bibliografic recent, se face o trecere în revistă a problemelor legate de solubilizarea medicamentelor şi a unor substanţe auxiliare folosite în tehnica farmaceutică. Ca sisteme solubilizate sînt considerate cele în care solubilitatea unor materiale, insolubile în mod obişnuit, într-un anumit mediu, este mărită, datorită existenţei prealabile a unor particule de dimensiuni coloidale numite *micele*. Se ştie azi că aceste micele provin din agregarea unor molecule ce conţin regiuni distincte, cu tendinţe opuse faţă de solventul hidrofil sau lipofil. Astfel de molecule sînt considerate ca agenţi activi de suprafaţă surfoactanţi sau amifili. Denumirea *solubilizare* sau de sistem solubilizat este, în genere, aplicată dizolvării moleculelor predominant lipofile în soluţiile apoase de agent activ de suprafaţă, deşi unii înţeleg prin aceste denumiri dizolvarea unor materiale prin alte mecanisme decît cele care comportă prezenţa micelelor. Autorul consideră ca sisteme solubilizate numai pe cele în care solubilitatea mărită a materialului este datorită solubilizării micelare. Soluţiile micelare sînt sisteme stabile din punct de vedere termodinamic, pe cînd emulsiile sînt sisteme termodinamic instabile. Concepţia că solubilizarea este o subdiviziune specială a emulsionării este greşită, iar folosirea unor termeni ca *microemulsii*, atunci cînd este vorba de solubilizare, induce în eroare.

Folosirea foarte frecventă în tehnica farmaceutică a unor agenţi activi de suprafaţă neionici, cu slabă toxicitate sistemică, începe numai după al doilea război mondial. În 1949, începe solubilizarea hormonilor steroizi (testosteronul, estrona, hexestrolul, dezoxicorticosteronul) cu ajutorul diferiţilor agenţi activi de suprafaţă. În tabelul de mai jos sînt arătaţi, pentru 36 de substanţe, agenţii activi de suprafaţă, neionici, ionici, cationici, indicaţi pentru solubilizarea lor în diferite preparate galenice, pentru a uşura prepararea lor şi a îmbunătăţi stabilitatea şi diluaţia lor sau pentru a evita anumite incompatibilităţi. În textul original este indicată şi literatura respectivă.

Se arată, în legătură cu rolul micelelor, probele osmotice şi de conductibilitate ale existenţei lor şi importanţa pe care o are concentraţia micelară critică CMC (care poate fi determinată printr-o serie de metode fiziochimice) şi influenţa pe care o exercită agenţii activi de suprafaţă asupra CMC.

În privinţa structurii micelelor se susţine concepţia lui Lawrence din 1937, care face distincţia între diferitele poziţii pe care moleculele solubilizate le pot ocupa pe sau în interiorul micelei, în funcţie de tendinţele lor hidrofile sau lipofile. Concepţia lui Lawrence este confirmată de analiza cu ajutorul razelor X, al analizei spectrofotografice şi al rezonanţei magnetice nucleare, care arată că materialele organice nepolare sînt solubilizate în interiorul zonei hidrocarburice a micelei şi că moleculele polare pătrund în stratul micelar palisadic.

Sistemele solubilizate folosite azi în farmacie pot fi împărţite în sisteme de uz intern sau de uz extern, în prima categorie intrînd mai ales vitaminele liposolubile şi steroizii, iar în a doua preparatele antimicrobiene conţinînd substanţe cu slabă solubilitate în apă. Solubilizarea este folosită des în cazul administrării simultane a substanţelor liposolubile şi hidrosolubile, ca în preparatele polivitaminice.

În cazul produselor de ux extern, agenţii activi de suprafaţă au un efect dublu, mărind concentraţia materialului activ din soluţie, capacitatea sistemului, precum şi acţiunea biologică a compusului activ. Ca substanţe antimicrobiene sînt folosiţi compuşi nefenolici, iodul (iodofori).

Stabilitatea produselor solubilizate faţă de diferitele procese de degradare, ca autooxidarea şi hidroliza a fost obiectul a

Tabel

Substanţe farmaceutice importante formulate ca sisteme solubilizate

(Tipul de agent activ de suprafaţă şi compusul solubilizat respectiv)

Agenţi activi de suprafaţă

Neionic	Anionic	Anionic neionic	Anionic, cationic, neionic
Acetomenaftonă (*a*)	Benzilclorofenol	Cloroxilenol (neionic) (*b*)	Acid acetil-salicilic
21-Acetoxipregnenonă (*a*)	Colină (derivaţi)	Dezoxicorti-costeron (acetat)	Benzocaină (neionic *b*)
Acid benzoic (derivaţi) (*b*)	Estradiol		
Ape aromatice (*a*, *b*)			
Ciclocumarol (*a*)		Progesteron (neionic *a*)	Estronă (neionic *a*)
Cloramfenicol (*a*)			
Clorotrianisen (*a*)		Testosteron (neionic *a*)	
Cortizon (acetat) (*a*)			
Dicumarol (*a*)			
Dienestrol (*a*)			
Dietilstilbestrol (*a*)			
Digitoxină (*a*)			
Etilbiscumacetat (*a*)			
Fenobarbital (*a*)			
Fluoro-metolonă			
Hexestrol (*a*)			
Iod (*b*)			
Metilprednisolonă			
Metiltestosteronă (*a*)			
Tiromicină (*a*)			
Uleiuri esenţiale (*a*)			
Vitamina H (alcool liber şi esteri) (*a*, *c*)			
Vitamina D (*a*, *c*)			
Vitamina E (alcool liber şi esteri) (*a*, *c*)			
Vitamină K (*a*)			

Cloroform : licviriţie
(*a*) = esteri cu acizi graşi ai polioxietilensorbitanului ;
(*b*) = eteri monoalchilici ai polioxietilenei ;
(*c*) = monoesteri ai sucrozei.

numeroase studii. În cazul vitaminei A solubilizate, aceasta ar fi mai stabilă la oxidare, ceea ce s-ar explica prin orientarea vitaminei în micelă, considerată impermeabilă faţă de oxigen, porţiunea hidrofilă aflîndu-se în faţa fazei apoase, astfel că porţiunile oxidabile ale moleculei vitaminei A sînt protejate. Se arată, de asemenea, că după unii autori — agenţii activi de suprafaţă neionici şi polietilenglicolii conţin peroxizi care acţionează drept catalizatori în procesele oxidante. Sistemele solubilizate ar fi mai puţin expuse oxidării decît emulsiile şi mai puţin sensibile faţă de acţiunea catalitică a ionilor metalici. Locul în care are loc oxidarea ar fi pseudofaza micelară.

Acţiunea biologică a materialelor dizolvate în soluţiile apoase ale agenţilor activi de suprafaţă nu depinde de concentraţia totală, ci de concentraţia materialului activ în faza apoasă continuă, care este diferită de concentraţia din pseudofaza micelară. Cu cît repartiţia are loc în favoarea pseudofazei micelare, cu atît este mai slabă acţiunea.

Soluţiile de săpun feresc de hidroliză substanţele active pe care le conţin. Se dau numeroase alte exemple privind hidroliza unor medicamente importante (derivaţii colinei, metantelina, aspirina, p-hidroxibenzoatul) în prezenţa laurilsulfonatului de sodiu.

Toxicitatea sistemelor solubilizate poate proveni, fie de la agentul activ de suprafaţă folosit, fie de la toxicitatea mărită a substanţei active în starea solubilizată. Agenţii activi de suprafaţă sînt mai toxici în cazul administrării intravenoase decît în administrarea pe cale bucală ; unii agenţi cationici şi anionici sînt puternic hemolitici. Polioxietilensorbitanmonolauratul este, totuşi, folosit în multe preparate brevetate intravenoase. În cazul preparatelor de uz extern, alegerea agenţilor activi de suprafaţă este mai puţin

restrictivă din punctul de vedere al toxicității.

Folosirea îndelungată a produselor solubilizate trebuie supusă unui control atent, deoarece s-a observat că solubilizarea unor hidrocarburi potențează acțiunea carcinogenă. Problema se pune îndeosebi în cazul folosirii îndelungate a unor preparate conținînd agenți activi de suprafață și substanțe ca gudronul (coaltar), care sînt considerate carcinogenice. Esterii cu acizi ai polioxietilensorbitanului și derivații lor ar fi mai puțin toxici.

M. Hunian

DEGRADAREA COLIRULUI CU SULFACETAMIDĂ SODICĂ, **P. A. Clarke,** Pharm. J., 1965, 194, p. 375

Colirul cu sulfacetamidă sodică suferă la conservare o degradare oxidativă. Autorul studiază mecanismul de degradare, arătînd că înaintea oxidării, sulfacetamida sodică suferă o hidroliză, după care apar următorii produși de oxidare : azobenzen-4,4'-disulfonamidă și azoxibenzen-4,4'-disulfonamidă. După o conservare de 12 luni au fost evidențiați și alți produși de oxidare ca acidul azobenzen-4,4'-disulfonic și acidul azoxibenzen-4,4'-disulfonic. Separarea acestor produși s-a efectuat prin cromatografie pe hîrtie.

E. Savopol

SOLUBILIZAREA IODULUI CU UN TENSIOACTIV NEIONIC, **G. Henderson, J. M. Newton,** Pharm. Acta Helv., 1966, vol. 41, nr. 4, p. 228—235

Prin studii spectrofotometrice (S.P. 800 Unicam), determinarea concentrației critice micelare (C.C.M.), respectiv prin măsurarea tensiunii superficiale (tensiometrul Du Nouy) și metoda solubilizării, folosită de Ross și Olivier (J. Physiol. Chem. 1959, vol. 63, p. 1 671), autorii demonstrează formarea de complecși 1:1 între iod și Cetomacrogol 1 000. Formarea de complecși are loc în soluții apoase sau neapoase, în concentrații sub cît și peste C.C.M. S-a demonstrat, prin calcule bazate pe coeficientul de solubilitate, constanta de stabilitate a complexului și coeficientul de distribuție între apă și pseudofaza micelară, că există posibilitatea formării de complecși cu tensioactivii, fie sub formă de micele, fie cu molecule izolate. Acest fapt completează explicația solubilizării iodului bazată pe partiția acestuia între micelele de cetomacrogol și apă, cu ipoteza formării unui complex.

E. Savopol

ASPECTE DE CHIMIE FIZICĂ A ACȚIUNII MEDICAMENTELOR, **X. Perlia,** Pharm. Acta helv., 1966, vol. 41, nr. 4, p. 193—208

O caracteristică a medicamentului este capacitatea sa de a reacționa cu molecule specifice, complecși de molecule sau părți din obiectul biologic, denumite „receptor", față de care trebuie să prezinte un grad de complimentare.

Acțiunea unui medicament este asigurată de acea cantitate (doză) administrată organismului care, după ce a trecut prin diferite membrane, a suferit influența pH, pK și inactivări prin legarea de lipoide (la substanțele lipofile) sau de acizi nucleinici (la substanțele polare sau ionizate) și alți factori farmacocinetici, a fost repartizată la nivelul biofazei în concentrație suficientă să producă efectul terapeutic.

Între receptor și medicament pot avea loc legături covalente, ionice, ion-dipol, dipol-dipol, punți de hidrogen, legături hidrofobe și Van der Vaals. De aceea este indispensabil ca medicamentul să fie solubil în apă, dar să prezinte și un coeficient de partiție O/A, care să-i permită trecerea dintr-un mediu apos într-unul lipoidic. Acest coeficient stă la baza principiului Ferguson de echivalență a activității biologice a două medicamente cu aceeași concentrație de saturare.

Într-o serie omologă, acțiunea biologică crește cu numărul de atomi de carbon pînă la un punct („cut-off point"), cînd nu se mai realizează un coeficient de partiție favorabil.

Alt factor important este reacția acid-bază a medicamentului, dependentă de constantele de ionizare (pH) și disociere (pK), care permite transportul prin membrane a formei neionizate, precum și reacția cu receptorii specifici. De aceea, de exemplu, absorbția substanțelor slab acide va fi favorizată în mediu acid (în stomac), iar a bazelor în intestin.

Dependent de natura receptorului, medicamentele pot acționa în forma neionizată (fenoli, acizi organici), ionizată (derivați acridinici) sau în ambele forme (sulfamide, anestezici locali). De aceea este important să se cunoască modalitățile de modificare a ionizării (prin diferite efecte electronice și sterice) și exprimării matematice (de exemplu în ecuațiile lui Hammet sau Taft), în vederea interpretării științifice a fenomenelor farmacologice.

E. Savopol

PREPARAREA SOLUŢIILOR OFTALMICE COMPLEXE. CONSIDERAŢII ASUPRA MONOGRAFIEI „SOLUŢII OFTALMICE" DIN DAB 7, **M. Höhlein,** Pharm. Praxis, 1965, nr. 10, p. 224, 226

Noua Farmacopee germană, ediţia a VII-a (DAB 7), nu prevede la monografia „Soluţii oftalmice" modul de preparare sigur şi controlabil al acestora în cazul cînd ele conţin mai multe componente, nu una singură, lipsă care este evidentă atunci cînd este vorba de amestecu rile de medicamente pentru care se indică concentraţiile maxime în coloana a 3-a a tabelului I.

Modul de lucru, expus în DAB 7, este valabil pentru prepararea soluţiilor oftalmice, care conţin una sau mai multe substanţe medicamentoase, pentru care, în tabelul amintit nu sînt indicate concentraţiile maxime, constă în dizolvarea medicamentului respectiv pînă la concentraţia maximă admisă într-un vehicul slab hipotonic. Pot fi adăugate, în acest caz, şi medicamente care în concentraţiile uzuale terapeutice au ca efect o scădere a temperaturii de congelare, care poate fi neglijată în majoritatea cazurilor. Acesta este cazul sulfatului de zinc, al salicilatului de fizostigmină etc.

În cazul unui medicament prevăzut în coloana a 3-a a tabelului amintit, a cărui concentraţie maximă este depăşită, se va folosi apa distilată. Soluţiile oftalmice astfel preparate corespund prescripţiilor DAB 7 privitoare la soluţiile hipertonice numai în măsura în care este inevitabilă depăşirea domeniului de izotonizare, pe baza concentraţiei medicamentului respectiv. Acest mod de lucru al noii farmacopee este bazat pe limita mare a izotoniei indicate de DAB 7 (0,4 pînă la — 0,8°).

Astfel, de exemplu, pentru prepararea soluţiilor oftalmice aproximativ izotonice, netamponate, sînt prevăzute următoarele soluţii ca vehicul :

a) soluţia de NaCl 0,7% = 0,120 6 moli/kg.

b) soluţia de KNO_3 1,2% = 0,120 1 moli/kg.

c) soluţia de acid boric 1,5%.

Fiecare din aceste vehicule prezintă o constantă crioscopică (dt), care este de —,04°, adică se află sub limita admisă a domeniului de izotonizare.

Rezultă deci că scăderea punctului de congelare, produsă de substanţa medicamentoasă, nu trebuie să depăşească 0,4°, deoarece valorile dt ale vehiculului şi ale medicamentului se sumează, dînd valoarea finală, care nu trebuie să depăşească —8° ca limită superioară a domeniului de izotonicitate admis.

În cazul în care soluţiile oftalmice conţin un singur medicament, se poate merge cu concentraţia acestuia în vehicul pînă la scăderea la —4° a punctului de solidificare. În cazul mai multor medicamente, concentraţi le maxime ale acestora sînt indicate în tabelul amintit. Totalul valorilor individuale nu trebuie să depăşească valoarea 0,4 a punctului de congelare. Pentru dizolvarea mai multor medicamente nu pot fi deci folosite în toate cazurile vehiculele indicate decît atunci cînd nu este depăşită valoarea —0,4°. Trebuie deci calculată scăderea punctului de congelare, care poate avea loc, pentru a se şti dacă trebuie folosit ca solvent apa distilată sau unul din vehiculele indicate pentru care să ne asigure că ne aflăm în domeniul de izotonicitate admis.

Pentru exemplificare se dă cazul următoarelor soluţii oftalmice :

Exemplul 1 :	
Clorhidrat de pilocarpină	0,2 ml
Acid boric	0,1 ml
Apă distilată pînă la	10,0 ml
Exemplul 2 :	
Tetraborat de sodiu	0,1 ml
Acid boric	0,1 ml
Apă distilată pînă la	10,0 ml
Exemplul 3 :	
Iodură de potasiu	0,15 ml
Clorură de calciu	0,1 ml
Apă distilată pînă la	10,0 ml

La aceste formule de receptură nu se poate şti dinainte dacă trebuie folosit ca dizolvant apa distilată şi conservantul corespunzător. Astfel, în exemplul 3, pentru concentraţiile de 1,5% KI şi de 1% $CaCl_2$ ne aflăm sub concentraţiile maxime admise (2% pentru KI şi 1,5% pentru $CaCl_2$). Folosirea apei distilate rezultă din faptul că în toate trei cazurile suma valorilor depăşeşte — 0,4°.

Controlul domeniului de izotonizare trebuie efectuat în aceste cazuri şi aceasta se poate realiza folosind :

1. Legea lui Raoult.
2. Tabelele care indică valorile constantei crioscopice (dt) ale concentraţiilor respective ale medicamentelor (indicate de exemplu în „Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis II, Erganzungsband I, 1958, p. 111—125).
3. Curbele izotoniei, indicate de Farmacopeea daneză.

Se expune, în mod amănunţit, modul de aplicare a acestor trei metode pentru calculul izotoniei în cazul exemplelor de mai sus. Se conchide că cea mai indicată metodă o constituie reprezentările grafice ale curbelor izotonice, metodă propusă a fi introdusă în DAB 7.

M. Hunian

DESPRE CEDAREA MEDICAMENTELOR DIN EMULSII A/O (MASĂ DE UMPLUT CAVERNELE). NOTA I. INFLUENŢA FAZEI APOASE, A TEHNICII DE PREPARARE ŞI A TEMPERATURII ŢINÎND SEAMĂ DE CONSTANTELE FIZICE ŞI GALENICE, **R. Voigt, Ch. Wolf,** Pharmazie, 1965, nr. 6, p. 365—370

Se studiază condiţiile de cedare a substanţei medicamentoase la mase de umplut cavernele utilizate în tratamentul tuberculozei pulmonare cavernoase cronice, inoperabile şi rezistente la terapie. Este vorba de un sistem de emulsie conţinînd cantităţi considerabile de izoniazidă, precum şi o grăsime neutră cu proprietăţi emulgatoare (Witepsol E 85), oleu de olive, ceară albă, o substanţă de contrast liposolubilă şi o fază apoasă. Această masă se menţine timp de 3—4 săptămîni în cavernă, asigurînd o cedare treptată a tuberculostaticului. Lucrarea se referă la cercetări *in vitro* şi permite să se tragă concluzii generale privind problema cedării medicamentelor din emulsii A/O. Ca metodă de lucru s-a folosit difuziunea dinamică printr-o membrană semipermeabilă şi dozarea substanţei medicamentoase în lichidul de captat.

S-au folosit tuburi de dializă de 2 cm diametru şi 15 cm lungime. Un capăt al tubului a fost închis cu o membrană semipermeabilă Wilphan-Celosticlă. Tubul, conţinînd 1,0 g masă mărunţită, se introduce într-un pahar de laborator de 100 ml ce conţine 30 ml apă distilată şi temperatura se menţine constantă la $37°+1°$, cu ajutorul unui termostat pe tot timpul difuziunii. Ca altă metodă de lucru, care a eliminat posibilitatea unei difuziuni inverse şi denaturarea rezultatelor autorii au folosit învelirea etanşă a masei turnate sub formă de globule cu membrana semipermeabilă, evitînd, astfel, folosirea tubului de difuziune. Substanţa medicamentoasă s-a introdus în masa topită pe baia de apă care după omogenizare cu un pistil se turna în forme.

Cercetările au fost efectuate în baia de apă a unui termostat, în aşa fel încît temperatura apei din paharul de laborator se menţinea constantă la 37°. Masa de globul a fost menţinută timp de 20 de ore în pahar, fiind atîrnată de o baghetă de sticlă. După 30 de minute, 1, 2, 3, 5, 10, 15 şi 20 ore s-au efectuat lucrări de probe din lichidul din pahar, completîndu-se volumul de lichid cu apă distilată de 40°. În diversele probe s-a dozat hidrazida acidului izonicotinic după metoda bromatometrică a lui Boehm şi Horsch.

Calculul cedării procentuale a substanţei medicamentoase s-a fixat după Münzel, Büchi şi Schultz.

Au fost determinate, în toate cazurile, constantele fizice şi galenice ale masei studiate şi anume : punctul de topire, punctul de solidificare, intervalul de topire şi consistenţa (penetrometria).

S-a studiat influenţa mărimii particulelor, a membranei, a proporţiei de apă şi oleu, a procesului tehnologic, respectiv a constantelor fizico-galenice şi a temperaturii asupra cedării substanţei medicamentoase, ajungînd la următoarele concluzii :

Cedarea cea mai intensivă are loc la un grad de mărunţire avansat, realizat cu aparatul „Pironette". Prezenţa membranei nu influenţează cedarea decît în cazul cînd substanţa medicamentoasă nu a fost mărunţită în prealabil, cînd are loc o întîrziere evidentă a dizolvării.

Influenţa proporţiei fazei apoase faţa de cea uleioasă şi în acelaşi timp a condiţiilor de preparare a fost urmărită prin prepararea unor emulsii model cu diverse cantităţi de apă şi oleu, fie prin suspendarea H.I.N. în emulsia preparată, fie prin prepararea emulsiei ca soluţii şi suspensii de H.I.N. Substanţa a fost pulverizată în toate cazurile în aparatul Pironette. Din masele emulsiei, cedarea a fost mai rapidă decît din masele anhidre, cea mai intensă fiind înregistrată la proporţia de 40% apă. Amestecul de Witepsol cu oleu de olive a dus, de asemenea, la o cedare mai rapidă a substanţei medicamentoase, dar în proporţii cu mult mai reduse decît în cazul emulsiilor Witepsol-apă. Constantele fizico-galenice se modifică prin variaţia proporţiilor de apă şi ulei adăugate masei Witepsol, dar ele nu influenţează simţitor cedarea substanţei active.
Creşterea temperaturii nu influenţează cedarea substanţei din emulsii. Din masa topită cedarea este rapidă şi cantitativă, atît din emulsii, cît şi din amestecurile anhidre.

I. Cruceanu

DIFUZIUNEA NEOMICINEI DIN BAZELE DE UNGUENT, **R. T. Yousef,** Scientia pharm., 1965, vol. 33, p. 1

S-a urmărit cedarea neomicinei din unguente de diferite tipuri : cu bază de vaselină, amestec de părţi egale de polietilenglicol 400 şi 4 000 şi o emulsie O/A. Studiul a fost efectuat prin metoda cunoscută a plăcilor de agar. Această metodă de măsurare a zonelor de inhibiţie s-a dovedit insuficient de clară şi s-a propus studierea cu ajutorul echivalen-

ţilor de difuziune. S-a observat o influenţă netă a pH agarului şi a conţinutului său în clorură de sodiu. Creşterea pH măreşte efectul bacteriostatic al neomicinei, cît şi viteza de difuziune ; clorura de sodiu scade bacteriostaza, dar măreşte difuziunea, astfel încît zonele de inhibiţie devin mai mari.

E. Savopol

COMPORTAREA SULFAMIDELOR LA STERILIZARE PRIN CĂLDURĂ, **R. Schwarz,** Scientia pharm., 1965, vol. 33, p. 145

Farmacopeea austriacă ed. a IX-a prevede ca pulberile cu sulfamide să fie lipsite de microorganisme şi recomandă sterilizarea cu aer cald în etuvă. Autorul, studiind comportarea mai multor sulfamide la încălzire pînă la 150°, timp de 2 ore, face următoarele observaţii : sulfadiazina, sulfadimidina, sulfamerazina şi sulfanilamida nu suferă modificări vizibile. Sulfatiazolul încă de la 140° prezintă o coloraţie puternică şi nu mai corespunde prevederii pentru „colorarea soluţiei".

Produsele de descompunere sînt, însă, în proporţie foarte mică, intervalul de topire rămînînd nemodificat ca şi conţinutul. Dimpotrivă, sulfanilacetamida, deşi nu se modifică organoleptic, prezintă un interval de topire scăzut şi produşi de descompunere, între care s-au izolat N_2 ; N_4 diaceltisulfanilamida, sulfanilamida şi acetilsulfanilamida.

Cu toate acestea se recomandă sterilizarea sulfamidelor la 150°, întrucît degradările sînt, sau foarte mici, sau se referă numai la aspect (culoarea soluţiei), care, însă, nu interesează în cazul pulberilor sterile.

E. Savopol

CONTROLUL FIZIOLOGIC AL PICĂTURILOR NAZALE PE MUCOASA DE COBAI ; EFECTUL TOXIC TEMPORAR ŞI PERMANENT, **A. M. Mirimanoff, A. Paley,** Pharm. Acta helv., 1966, vol. 41, nr. 1, p. 25—39

În 1960, Gallay (Pharm. Acta helv., 1960, vol. 35, p. 358) a stabilit o metodă de control fiziologic a picăturilor nazale, bazată pe efectul medicamentului asupra mişcării cililor de pe mucoasa traheei de cobai ; considerăm nevătămătoare soluţia în care mişcarea cililor se menţine cel puţin 20 de minute.

Autorii observă că în cazul opririi mişcării cililor se pot prezenta două cazuri : 1) oprirea este temporară şi soluţia poate fi considerată ca netolerată, deci improprie uzului terapeutic ; 2) oprirea este definitivă şi soluţia trebuie considerată ca avînd un efect letal. Ei propun o metodă de lucru modificată, care permite stabilirea duratei minime de imersie a traheei de cobai în soluţia nazală, pentru a provoca oprirea definitivă a mişcării cililor şi în acelaşi timp testarea gelurilor nazale.

Pentru aceasta se foloseşte un dispozitiv format dintr-o pîlnie obişnuită, prevăzută în partea inferioară cu un tub de cauciuc cu o clemă. În această pîlnie se află soluţia de testat, în care este scufundată traheea de cobai un timp determinat, prelevîndu-se mici porţiuni care sînt observate la microscop. După stabilirea duratei necesare opririi mişcării cililor se înlocuieşte soluţia de testat cu soluţie fiziologică şi se continuă determinările, stabilindu-se durata necesară reluării mişcării cililor.

Rezultatele obţinute prin acest procedeu, prezentate în 8 tabele arată : 1) o oprire a mişcării cililor în soluţiile hipotonice şi în apă distilată ; 2) soluţia izoosmotică cu pH acid (4, 5) netamponată de acid boric este mai bine tolerată decît o soluţie tamponată la acelaşi pH ; 3) alcoolul 10° prezintă o toxicitate trecătoare, întrucît mişcările ciliare sînt reluate normal chiar după un contact de 60 de minute ; 4) glicolii nediluaţi au un efect toxic evident ; etilenglicolul 10% nu arată nici o toxicitate, chiar după 90 de minute de contact, în timp ce propilenglicolul este relativ toxic.

E. Savopol

HIDROGELURI DESTINATE MUCOASEI NAZALE. CONTROLUL FIZIOLOGIC. Nota 1, **P. Buri,** Pharm. Acta helv., 1966, vol. 41, nr. 2, p. 88—101

Autorul studiază cîteva formule de hidrogeluri pe bază de Carbopol (polimer al acidului acrilic) la care stabileşte pH şi vîscozitatea.

Controlul fiziologic este efectuat cu testul Gallay (Pharm. Acta helv., 1960, vol. 35, p. 338), la care s-a adus o modificare, în vederea eliminării efectului vîscozităţii asupra mişcării cililor de pe mucoasa traheei de cobai. Modul de lucru constă în menţinerea traheei în gelul

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

de testat timp de 30 de minute, spălarea cu soluţie izotonică de glucoză la 37° şi observarea la microscop a mişcării cililor imediat după spălare, apoi după 15, 30, 45 şi 60 de minute.

Prin această metodă s-a studiat gelul neutralizat de Carbopol 940, fără adaosuri, care, fiind hipoosmotic, diminuează ritmul mişcării ciliare ; izotonizarea cu glucoză 5% dă rezultate bune. Nu se va izotoniza cu electroliţi incompatibili cu Carbopolul. Formula propusă : Carbopol 1,0 ; glucoză 5,0 ; hidroxid de sodiu 10% 4,0 ; apă q.s. la 100,0 (pH=6,8 ; vîscozitatea 56 000 cp). Dacă pH este acid, gelul are efect inhibitor ; la pH alcalin apare o acţiune stimulantă trecătoare. Un adaos de 10% propilen sau etilenglicol este tolerat ; concentraţiile de 40% au un efect stimulant pentru propilenglicol şi slab inhibant pentru etilenglicol. Efedrina 1% stimulează puternic mişcarea ciliară, în timp ce antazolina 0,5% manifestă o toxicitate netă. Amestecul de efedrină şi antazolină nu compensează efectul inhibitor al ultimei. Sulfatul de neomicină 0,3% este bine tolerat. Gelul cu argint coloidal 1% nu are efect inhibitor, deşi soluţia duce la oprirea mişcării cililor după 3 minute de contact ; acest fapt pune în evidenţă reversibilitatea efectului toxic după îndepărtarea soluţiei sau gelului, ceea ce demonstrează superioritatea testului modificat. O formulă bine tolerată este următoarea : Carbopol 940 1 g ; glucoză 5 g ; fenileferină (ClH) 0,3 g ; neomicină (sulfat) 0,3 g ; dimetilpirinden (maleat) 0,025 g ; NaOH 10% 4 g ; apă la 100 g (pH=6,5 ; vîscozitatea 32 000 cps).

În încheiere autorul studiază efectul prelungirii contactului mucoasei cu gelul (de la 30 la 180 de minute) fără să observe diferenţe semnificative.

E. Savopol

UTILIZAREA CONTORULUI LUI COULTER PENTRU ANALIZA EMULSIILOR O/A, **M. Schrenzel**, Pharm. Acta helv., 1966, vol. 41, nr. 4, p. 218—227

Contorul lui Coulter, folosit curent pentru analiza mărimii particulelor solide, poate fi întrebuinţat, de asemenea, şi la analiza picăturilor de ulei dintr-o emulsie lichidă O/A.

Principiul aparatului este următorul : particulele de analizat se află suspendate într-o soluţie de electroliţi, în care sînt introduşi doi electrozi. Unul dintre aceştia, din platină, se află într-un tub de sticlă (care se poate înlocui), prevăzut cu un orificiu variind între 30 şi 200 μ după tubul folosit. Cu ajutorul unei pompe de vid şi a unei coloane de mercur, se aspiră un volum din suspensie. Particulele conţinute în acest volum de lichid modifică conductibilitatea, respectiv rezistivitatea soluţiei de electroliţi : întrucît această modificare este proporţională cu volumul lor, aceasta se poate deduce din impulsiile produse de numărul şi volumul particulelor care sînt calculate electronic. Impulsurile traversează un discriminator cu un limitator de nivel reglabil, astfel încît numai impulsurile care depăşesc nivelul determinat sînt numărate. Aparatul se etalonează cu o suspensie de latex standard. El poate fi folosit şi la măsurarea vitezei de dizolvare, de agregare sau creştere a particulelor solide, cît şi la numărarea particulelor unor emulsii (15 000/min.) şi determinarea mărimii lor, permiţînd studierea influenţei diferitelor tipuri de omogenizatoare asupra gradului de dispersie a fazei interne a unei emulsii, precum şi comportarea acesteia în timp.

E. Savopol

ORSZÁGOS MŰSZAKI DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

SOMMAIRE

Revue générale — Page

A. Ionică — *Champignons à action psychotrope* 513

Travaux originaux. Recherches expérimentales

I. Grecou, Maria Neamțu, Silvia Barbu — *Etude spectro-photométrique du complexe de Fe (III) avec salicyl-thio-sémicarbazone* 521

V. Zota, Ana Berechet, Jana Soare, Viorica Isbășoiu, Elena Grigoresco, Eugenia Constantinesco — *Recherches dans la série des kinazolones (III). La synthèse des 2- (γ-trichlore-β-hydroxypropyl) — 3-N-halogéno-aryl-kinazolones* 529

Matilda Rosetti, I. Feraru — *L'influence des ions de* Ni^{++} *sur l'activité de la pyrophosphatase et de la glutamique-oxalacétique-transaminase hépatique* . 535

Maria Retezeanu — *Etude sur l'action de nouveaux composés de la classe des urétanes sur la cellule végétale* 541

Marcela Gheorghiu, O. Contz, Elena Tarpo — *Contribution à l'étude du dosage de la xanthotoxine et de l'impératorine du produit Méladinine* 549

Travaux en résumé

T. Trandafilov, D. Mihailova, E. Mincov — *Les substances tensioactives et leur influence sur les processus de dissolution et d'extraction* 557

T. Trandafilov, L. Tomasini — *Les propriétés physico-chimiques de certaines benthonites bulgares et le comportement rhéologique des gels respectifs* . . 559

Analyses 561

Comptes rendus 565

INHALT

Allegemeinreferate Seite

A. Ionică — *Pilze mit psychotroper Wirkung* 513

Originalbeiträge. Experimentelle Arbeiten

I. Grecu, Maria Neamţu, Silvia Barbu — *Spektrophotometrische Untersuchung des Fe (III) Komplexes mit Salizylthiosemikarbazon* 521

V. Zota, Ana Berechet, Jana Soare, Viorica Isbăşoiu, Elena Grigorescu, Eugenia Constantinescu — *Untersuchung in der Chinazolonereihe (III). Synthese der 2-(Gamma-Trichlor-Beta-Hydroxypropyl) -3-N-Halogenoaryl-Chinazolone* . . 529

Matilda Rosetti, I. Feraru — *Einfluss des Ni^{++} -Ions auf die Pyrophosphatase-Aktivität und Glutamatoxalacetat-Transaminase-Aktivität der Leber* . . . 535

Maria Retezeanu — *Untersuchung der Wirkung neuer Verbindungen der Urethanklasse auf die Pflanzenzelle* 541

Marcela Gheorghiu, O. Contz, Elena Tarpo — *Zur mengenmässigen Bestimmung des Xanthotoxins und Imperatorins im Präparat Meladinine* 549

Zusammenfassungsarbeiten

T. Trandafilov, D. Mihailova, E. Mincov — *Die tensioaktiven Stoffe und ihr Einfluss auf die Lungs- und Extraktionsvorgänge* 557

T. Trandafilov, I. Tomasini — *Die chemisch-physikalischen Eigenschaften bulgarischer Bentonite und das rheologische Verhalten der betreffenden Gele* . 559

Rezensionen 561

Referate 565

CONTENTS

General Reports

Page

A. Ionică — *Psychotropic fungi* 513

Original contributions. Experimental research

I. Grecu, Maria Neamţu, Silvia Barbu — *The spectrophotometric study of the complex Fe (III) with salicyl-thiosemicarbazone* 521

V. Zota, Ana Berechet, Jana Soare, Viorica Isbăşoiu, Elena Grigorescu, Eugenia Constantinescu — *Studies on the quinazolone series. III. Synthesis of 2-(gamma-trichlor-beta-hydroxypropyl)-3-N-halogenoaryl-quinazones* . . . 529

Matilda Rosetti, I. Feraru — *Influence of Ni^{++} ions on the activity of hepatic pyro-phosphatase and of glutamio-oxalacetic-transaminase* 535

Maria Retezeanu — *The study of new compounds from the class of the urethanes and of their action on the vegetal cell* 541

Marcela Gheorghiu, O. Contz, Elena Tarpo — ***Contributions to the study of the dosage of xanthotoxine and imperatorine from the product „Meladinine"*** . 549

Summaries

T. Trandafilov, D. Mihailova, E. Mincov — *Tensioactive substances and their influence in solving and extraction processes* 557

T. Trandafilov, L. Tomasini — *Physical and chemical properties of several bulgarian bentonites and the rheological behaviour of the corresponding gels* . 559

Reviews 561

Reports 565

СОДЕРЖАНИЕ

Общие рефераты

ств.

А. Ионикэ — *Грибки, обладающие психотропным действием* 513

Оригинальные работы, экспериментальные исследования

И. Греку, Мария Нямцу, Сильвия Барбу — *Спектрометрическое исследование комплекса* Fe (*III*) *с салицилтиосемикарбазоном*. 521

Б. Зота, Анна Берекет, Жана Соаре, Виорика Избэшою, Елена Григореску, Еуджения Константинеску — *Исследование ряда хиназолонов* (*III*). *Синтез 2* — (*γ-трихлор-β-гидроксипропил*)-3-N-*галогеноарилхиназолонов* . . . 529

Матильда Росетти, И. Ферару — *Влияние ионов* Ni^{++} *на деятельность пирофосфотазы и печеночной глютаминощавелевоуксусной трансаминазы* 535

Мария Ретезяну — *Исследование действия некоторых новых производных класса, уретанов на растительную клетку* 541

Марчела Георгиу, О Конц, Елена Тарпо — *К вопросу количественного определения ксантотоксина и императорина в препарате „Меладинин"* 549

Резюмированные работы

Т. Трандафилов, Д. Михайлова, Г. Минков — *Тензиоактивные вещества и их влияние на процессы растворения и эстрагирования* 557

Т. Трандафилов, Л. Томасини — *Физикохимические свойства некоторых бентонитов болгарского производства и реологическое поведение соответствующих гелей* 559

Рецензии 561

Рефераты 565

SUMAR

Referate generale

Pag.

A. Ionică — *Ciuperci cu acțiune psihotropă* 513

Lucrări originale, cercetări experimentale

I. Grecu, Maria Neamțu, Silvia Barbu — *Studiu spectrofotometric asupra complexului de Fe (III) cu saliciltiosemicarbazonă* 521

V. Zota, Ana Berechet, Jana Soare, Viorica Isbășoiu, Elena Grigorescu, Eugenia Constantinescu — *Cercetări în seria chinazolonelor (III). Sinteza 2-(γ-triclor- β-hidroxipropil)-3-N-halogenoaril-chinazolonelor* 529

Matilda Rosetti, I. Feraru — *Influența ionilor de Ni^{++} asupra activității pirofosfatazei și a glutamic-oxalacetic-trasaminazei hepatice* 535

Maria Retezeanu — *Studiul acțiunii unor noi compuși din clasa uretanilor asupra celulei vegetale* 541

Marcela Gheorghiu, O. Contz, Elena Tarpo — *Contribuții cu privire la studiul dozării xantotoxinei și imperatorinei din produsul Meladinine* 549

Lucrări în rezumat

T. Trandafilov, D. Mihailova, E. Mincov — *Substanțele tensioactive și influența lor asupra proceselor de dizolvare și extracție* 557

T. Trandafilov, L. Tomasini — *Proprietățile fizico-chimice ale unor bentonite bulgare și comportarea reologică a gelurilor respective* 559

Recenzii 561

Referate 565

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

54

N'oubliez pas de renouveler votre abonnement pour l'année 1967 et de bien vouloir noter que les commandes doivent être adressées à : CARTIMEX P.O.B. 134–135, Bucarest – Roumanie, – ou aux firmes suivantes :

ALBANIE (République Populaire d')	Ndermarja Shtetnore e Botimeve-Tirana
ALLEMAGNE (République Démocratique d')	Deutscher Buch Export u. Import Leninstr. 16 – Leipzig 701
ALLEMAGNE (République Fédérale d')	Kubon & Sagner – POB 68 – München 34 – W. E. Saarbach –POB 1510 – 6 Köln
AUTRICHE	Globus Buchvertrieb – Salzgries 16 Wien XX
BELGIQUE	DU MONDE ENTIER – 5, Place de St. Jean – Bruxelles
BULGARIE (République Populaire de la)	Raznoiznos 1, rue Tsar Assen – Sofia
COREE (République Populaire de la)	Chulphanmul – Phenian
CHINE (République Populaire de la)	Waiwen Shudian – POB 88 – Peking
CUBA	CUBARTIMPEX – Calle Ermita 48 / San Petro Habana
ESPAGNE	Libraria Herder Calle de Balmos 26 – Barcelona
ETATS-UNIS	Fam Book Service 69 Fifth Avenue Suite 8 F New York 10003, N. Y. Continental Publications 111, South Mermanee Ave. St. Louis, Missouri 63105
FINLANDE	Akatemien Kirjakauppa POB 128 Helsinki
FRANCE	Messageries de la Presse Parisienne 111, Rue Réaumur – Paris II
HOLLANDE	Meulenhoff Beulingstraat 2 Amsterdam
HONGRIE (République Populaire d')	Kultura POB 149 – Budapest 62 Sc. Co. Lib. Ri. Export – Import
ITALIE	Piazza Margana 33 – Roma
ISRAEL	Haiflepac Ltd. 11, Arlosoroff Street – Haifa Lepac 15 Ramban Street, Tel Aviv
JAPON	Nauka Ltd. 2 Kanda Zimbochi 2 Chome Kiyoda-Ku – Tokyo
MONGOLIE (République Populaire de la)	Mongolgoskinigotorg Ulan Bator
NORVEGE	Nortk Bogimport POB 3267 – Oslo
POLOGNE	RUCH Ul. Wilcza 46 – Warszawa
PORTUGAL	Libraria Bucholz Lisboa–Avda Liberdade
ROYAUME-UNI	Collet's Holdings Ltd. Deningion Industrial Estate Wellingborough Northanrs
SUEDE	CD. C. Fritza Fredgaten 2 – Stockholm 16
SUISSE	Pinkus & Cie Froschaugasse 7 – Zürich
TCHECOSLOVAQUIE (République Socialiste de la)	ARTIA Ve Smeckach 30 – Praha I
U.R.S.S.	Meddunarrodnaia Kniga Moskwa G 200
VIETNAM (République Démocratique du)	So Xunt Nhap Knap Sach Bao Hai Ba Trung 32 – Hanoi
YOUGOSLAVIE (République Socialiste Fédérative de la)	Jugoslovenska Knijiga Terazije 27 – Beograd FORUM I Vojvode Misica – Novisad Prosveta Terazije 16/1 Beograd

RENSEIGNEMENTS pour échanges ou toutes autres communications concernant les collaborations à : UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE – Bucarest, Rue Progresului 10 – Roumanie

1967 JAN -9

REVUES SCIENTIFIQUES MÉDICALES EDITÉES PAR L'UNION DES SOCIÉTÉS DES SCIENCES MÉDICALES DE LA REPUBLIQUE SOCIALISTE DE ROUMANIE

CHIRURGIA	(12 fois par an)
DERMATO-VENEROLOGIA	(6 fois par an)
FARMACIA	(12 fois par an)
FIZIOLOGIA NORMALĂ ŞI PATOLOGICĂ	(6 fois par an)
FTIZIOLOGIA	(6 fois par an)
IGIENA	(12 fois par an)
MEDICINA INTERNĂ	(12 fois par an)
MICROBIOLOGIA, PARAZITOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA	(6 fois par an)
MORFOLOGIA NORMALĂ ŞI PATOLOGICĂ	(6 fois par an)
MUNCA SANITARĂ	(12 fois par an)
NEUROLOGIA, PSIHIATRIA ŞI NEUROCHIRURGIA	(6 fois par an)
OBSTETRICA ŞI GINECOLOGIA	(6 fois par an)
OFTALMOLOGIA	(4 fois par an)
ONCOLOGIA, RADIOLOGIA	(6 fois par an)
OTO-RINO-LARINGOLOGIE	(4 fois par an)
PEDIATRIA	(6 fois par an)
REVISTA SANITARĂ MILITARĂ	(6 fois par an)
SPITALUL	(4 fois par an)
STOMATOLOGIA	(6 fois par an)
VIAȚA MEDICALĂ	(24 fois par an)

Taxele poştale plătite în numerar conform aprobării D.G.P.Tc., nr. 560/16239/1966.

I. P. „Informaţia" – c. 3783 | 41 500 | Lei 6

E 2159

REFERALVA

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂŢII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACŢIE:

Redactor responsabil: prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct: farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacţie: farm. V. STĂNESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iaşi), farm. Z. FIRŞIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timişoara). prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureş), farm. A. LABUD (Deva), prof. AL. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MĂRĂŞOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OŢELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN.

10

Octombrie 1966

[library stamp]

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

str. Progresului 8—10, raion 16 Februarie
telefon : 13.89.73

AVIZ IMPORTANT

În atenţia cititorilor revistelor publicate de U.S.S.M.

Uniunea Societăţilor de Ştiinţe Medicale publică un număr de 20 reviste de specialitate. Pentru a vă asigura întreaga colecţie a revistelor care vă interesează, abonaţi-vă din timp, deoarece revistele se difuzează numai pe bază de abonamente, al căror cost este arătat în tabelul de mai jos.

Nr. crt.	Titlul revistei	Nr. de apariţii anuale	Costul unui abonament anual
1	Chirurgia	12	120
2	Dermato-Venerologia	6	60
3	Farmacia	12	72
4	Fiziologia normală şi patologică	6	72
5	Ftiziologia	6	60
6	Igiena	12	96
7	Medicina internă	12	108
8	Microbiologia, Parazitologia, Epidemiologia	6	60
9	Morfologia normală şi patologică	6	72
10	Munca sanitară	12	36
11	Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia	6	72
12	Obstetrica şi Ginecologia	6	60
13	Oftalmologia	4	40
14	Oncologia şi Radiologia	6	72
15	Oto-Rino-Laringologia	4	40
16	Pediatria	6	48
17	Revista sanitară militară	6	48
18	Spitalul	4	32
19	Stomatologia	6	60
20	Viaţa medicală	24	144

Nu se mai fac abonamente prin factorii poştali, iar publicaţiile nu se vor găsi de vînzare la librării, chioşcuri de difuzare a presei, Editura medicală sau U.S.S.M.

Abonamentele pe anul 1967 se fac numai pe un an întreg, plătindu-se anticipat şi integral costul lor.

Abonamentele se primesc la subfilialele şi filialele U.S.S.M. între 15 septembrie şi 25 noiembrie 1966.

Instituţiile care nu dispun de fonduri în trim. IV pot să facă abonamente prin comandă fermă pe care o trimit prin subfilialele U.S.S.M., în aceeaşi perioadă, cu obligaţia de a achita costul acestora în trimestrul I. 1967, indicînd în comandă contul de virament al instituţiei respective.

EDITURA MEDICALĂ

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

VOLUMUL XIV Nr. 10 OCTOMBRIE 1966

SZAKIKÖNYVTÁR DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT OGYI 1883

Prepararea apei distilate și sterilizarea cu ajutorul rășinilor schimbătoare de ioni

C. ILIESCU, I. MATEESCU

Lucrare efectuată la Institutul pentru Controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

Apa, ca solvent, este vehiculul cel mai mult utilizat la preparările farmaceutice ; se înțelege, prin aceasta, bineînțeles, o apă lipsită de săruri și bacterii.

Încă din anul 1845, farmacistul Iosef Spencer, din New-York, a descoperit principiul schimbătorilor de ioni, făcînd observații asupra unor ape dure, care, trecînd printr-un teren argilos, se purificau în săruri, devenind ape potabile. În anul 1935 doi cercetători englezi, Adams și Holmes obțin primele rezultate substanțiale prin aplicarea practică a acestui principiu, folosind ca schimbători de ioni, rășini sintetice, obținute prin condensarea taninului cu formaldehida.

Abia în ultimii 20 de ani, adică după ce s-au putut prepara schimbători de ioni cu structură organică, prin policondensare, a fost posibil să se obțină, în acest mod, o apă demineralizată mai pură decît apa distilată, dar față de care, așa cum vom vedea mai departe, este inferioară din punct de vedere bacteriologic.

Printr-o convenție internațională, în 1953, au fost fixate numele oficiale ale rășinilor și grupelor de rășini, deși în practică se specifică deseori numele comercial al produsului.

Astăzi se cunosc un mare număr de substanțe utilizate ca schimbători de ioni : ele pot fi grupate în 2 mari grupe :

— schimbători de ioni anorganici ;
— schimbători de ioni organici.

Substanțele din ambele grupe pot fi naturale sau sintetice. Din grupa de schimbători de ioni anorganici naturali menționăm : reoliții, cărbuni fosili, mineralele cu argilă și mică, iar din grupa de schimbători sintetici anorganici se cunosc : silicații de aluminiu, substanțele minerale activate și apatitele, gelurile de oxid de fier și gelurile de argilă.

Din grupa schimbătorilor de ioni organici naturali sînt citate : lîna, părul, substanțele cornoase, pielea, celuloza, iar în grupa schimbărilor de

ioni organici de sinteză sînt incluşi derivaţii de celuloză, răşinile policondensate şi polimerizate.

I. PROCESUL SCHIMBATORILOR DE IONI

Se bazează pe reacţiile de dublu schimb între un solid şi un lichid (schimbătorul de ioni + soluţia unui electrolit), fără ca în acest proces să se producă vreo schimbare a structurii solidului.

În toate cazurile de schimb, ionii din soluţia electrolitului înlocuiesc ionii cu acelaşi fel de sarcini din structura moleculară a schimbătorului de ioni.

După felul ionilor de schimb, în funcţie de structura lor chimică, se deosebesc :

a) schimbători de cationi ;

b) schimbători de anioni.

Schimbătorii de cationi denumiţi şi cationiţi sînt substanţe naturale sau sintetice, anorganice sau organice, insolubile în apă, cu structură macromoleculară microporoasă, ceea ce le imprimă capacitatea de a se îmbiba cu apă sau soluţie de electrolit, făcînd, astfel, posibil schimbul între cationii din soluţie şi cationii de dublu schimb din structura chimică a cationitului.

a) *Schimbătorii de cationi* joacă un rol de acid şi pot fi reprezentaţi schematic prin formula H-R (H-cationit), iar schimbul cationic se produce conform schemei

$$HR + NaCl \qquad NaR + HCl$$

De aci reiese modul în care cationul mobil H^+ al cationului acid HR, difuzat în soluţia de clorură de sodiu, a fost înlocuit cu cationul Na^+ din soluţie. Ca urmare a acestui schimb, cationul acid devine un cationit neutru şi poate fi considerat ca o „sare" a cationitului acid.

Înlocuind soluţia de electrolit, cationiţii acizi de forma HR pot trece sub forma CaR_2, MgR_2, NH_4R, prin înlocuirea ionului de schimb H^+ al cationului, cu ionii Ca^{++}, Mg^{++}, NH_4^+ din soluţiile sărurilor respective.

b) *Schimbătorii de anioni,* denumiţi şi anioniţi, sînt substanţe de natură organică sau anorganică cu structură macromoleculară microporoasă şi care, din această cauză, la fel ca şi cationiţii, sînt capabili să se îmbibe cu apă sau soluţiile de electroliţi, înlesnind, astfel, schimbul între anionii din soluţie şi cei de schimb din structura chimică a anionitului.

Anioniţii conţin, în structura lor chimică, grupe amino (primare, secundare, terţiare, cuaternare) şi se prepară, de obicei, fie prin modificări chimice, asupra unor produse naturale, celuloză, proteine etc., fie prin diferite reacţii de polimerizare sau condensare asupra unor monomeri adecvaţi.

Schimbătorii de anioni îndeplinesc rolul de bază (alcalii) şi conţin ioni OH^+, ce pot fi reprezentaţi schematic prin formula R-OH (OH-anionit), iar schimbul anionic al anioniţilor se desfăşoară în baza schemei :

$$ROH + NaCl = RCl + NaOH$$

Anionul mobil OH^- al anionitului bazic ROH a fost înlocuit cu anionul Cl^- din soluţia de clorură de sodiu, obţinîndu-se, astfel, anionitul neutru RCl care, la fel, poate fi considerat ca o „sare" a anionitului bazic ROH.

În ambele cazuri (a și b) reacțiile sînt reversibile, făcînd posibilă, astfel, regenerarea rășinilor, folosind — în primul caz „a" — ca agent de regenerare soluții de HCl sau H_2SO_4 sau soluții alcaline NaOH, KOH, în cazul „b".

S-a stabilit că grupele amino din structura macromoleculară a rășinii acționează la fel ca aminele în soluții apoase :

$$D{-}NH_2 + H_2O \quad RNH_3^+ \;.\; OH^- $$
$$RNH_3 \;.\; OH$$

Ionul hidroxil poate fi ușor schimbat cu ionii din soluții conform formulei :

$$RNH_3OH + HCl \rightleftharpoons RNH_3Cl + H_2O$$

Reținerea anionilor de către rășinile anionice poate fi considerată ca o reacție analogă neutralizării bazelor cu acizi.

II. COLOANE IONICE DE DEMINERALIZARE

Aparatele de demineralizat apa sînt constituite, în general, dintr-o coloană de sticlă sau plexiglas, antiacidă și rezistentă la presiune.

Pe fundul găurit al coloanei, prevăzut cu un tub de scurgere (a) se așază un strat de vată de sticlă (b) de 2 mm grosime, peste care se toarnă rășină.

Rășina schimbătoare de ioni (anionit + cationit) se introduce în coloană, fig. 1 (după ce mai întîi a fost îmbibată cu apă), într-o cantitate încît să ocupe numai 2/3 din înălțimea coloanei, evitîndu-se, în acest fel, spargerea coloanei, deoarece rășina continuă încă să-și mai mărească volumul prin îmbinare, în timpul exploatării.

Cu ajutorul unei baghete de sticlă, rășina este tasată, este spălată cu 100 ml alcool pentru eliminarea bulelor de aer, după care se acoperă cu un alt strat de vată de sticlă (c) de 3—5 mm grosime. Apa (afluentul) este introdusă în coloană, fie prin cădere cu ajutorul unei pîlnii, fie prin racordare directă la robinet (d).

După ce trece apa prin această coloană, se obține o apă practic pură și neutră. Această apă se numește, obișnuit, apă demineralizată și poate înlocui apa distilată în cele mai mult din domeniile ei de utilizare.

Procesul de demineralizare se desfășoară după schema :

— $2HR + CaCl_2$ - - - - $CaR_2 + 2HCl$ decationizarea apei) ;
— $ROH + HCl$ - - - - - $RCl + H_2O$ (neutralizarea apei).

Demineralizarea apei poate fi efectuată utilizînd o singură coloană a cărei umplutură este alcătuită așa cum s-a descris mai sus, dintr-un amestec de anioniți + cationiți (strat mixt).

Există însă și alte tipuri de aparate, fie cu o coloană, unde însă anioniții și cationiții sînt așe-

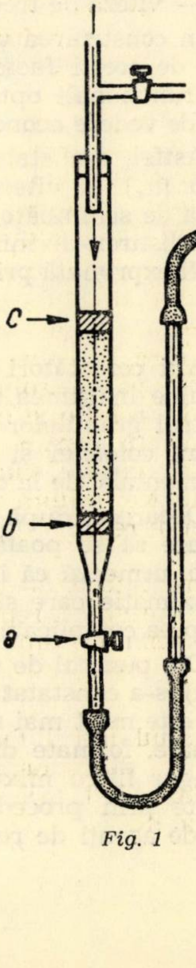


Fig. 1

zaţi în 2 straturi succesive (strat dublu), fie cu 2 coloane : una conţinînd cationitul, iar cealaltă anionitul (strat simplu în biocoloană).

În filtrele aparatelor de demineralizat se pot introduce diferite combinaţii de schimbători :

— puternic acid + puternic bazic ;
— puternic acid + slab bazic ;
— slab acid + puternic bazic ;
— slab acid + slab bazic.

Aceste combinaţii se fac în funcţie de mineralizarea apei şi de gradul de demineralizare dorit.

Coloanele cu schimbători slab bazici dau o apă cu o demineralizare mai puţin avansată, datorită faptului că anioniţii slab bazici nu pot reţine acizii slabi (carbonic şi silicic), în timp ce combinaţia de răşini puternic bazice (cu grupe cuaternare de amoniu) + răşini slab acide (cu grupe carboxil) dau o apă puternic demineralizată, lipsită de acid carbonic şi silicic.

Procesul de schimb ionic în coloană este dependent de mai mulţi factori şi anume :

— mărimea granulelor ;
— înălţimea şi diametrul coloanei de schimbător ;
— capacitatea de schimb a răşinei ;
— concentraţia ionilor în lichidul supus demineralizării ;
— viteza de trecere a lichidului pe coloană.

În construirea unui aparat de demineralizat apă, deci, trebuie ţinut seama de aceşti factori, pentru a se putea realiza un aparataj cu parametri funcţionali optimi, atît în ceea ce priveşte tehnicitatea, cît şi din punct de vedere economic.

Astfel, s-a stabilit, prin cercetări, că între înălţimea zonei de schimb (h_z) şi viteza liniară a fluxului de lichid (Ul) ce traversează coloana de schimbător există o relaţie simplă, care, pentru răşinile cationice polistiren-divinil-benzen, sulfonate cu granulaţii de 0,3—0,5 mm, poate fi exprimată prin formula :

$$h_z = 37{,}4 \, . \, UI^{0,5}$$

Alţi cercetători au arătat, însă, că formularea unor relaţii care să determine înălţimea zonei de schimb se poate face numai în funcţie de diametrul granulelor de schimb, ior alţi autori propun ca determinarea înălţimii coloanei şi capacitatea de schimb a zonei să se facă pe cale experimentală, de la caz la caz.

Deoarece, după cum se vede, nu există o teorie şi o metodă generală care să se poată aplica în determinarea dimensiunilor coloanei de schimb, urmează că în construirea unor astfel de coloane trebuie căutată o aproximaţie care să cuprindă toate caracteristicile sistemului fără însă să fie prea complicată şi costisitoare.

Din punctul de vedere al aşezării stratului de răşini (mixt, dublu sau simplu), s-a constatat că productivitatea coloanelor cu strat mixt de răşini ionice este mult mai mare, în comparaţie cu aceea a instalaţiilor de demineralizare, formate din cuplu de coloane anionit-cationit şi că numai cu un singur filtru mixt se poate obţine o apă ale cărei calităţi nu pot fi obţinute prin procedeul bi-coloane. Adăugînd şi avantajul consumului redus de agenţi de regenerare, procedeul demineralizării cu strat mixt de

schimbători poate fi considerat ca cel mai economic procedeu de demineralizare a apei.

Astfel, în mod practic, debitul de apă demineralizată, la o coloană cu strat simplu de schimbător, variază între 100 și 200 l/oră/dm^2. La coloanele cu strat mixt, debitul specific pentru aceeași apă poate fi de 300—800 l/oră/dm^2, de unde concluzia că la aceeași capacitate de producție secțiunea coloanei cu strat mixt este de cca. 3 ori mai mică decît aceea a unei coloanei de strat simplu. S-a stabilit că o coloană cu strat mixt, ce are diametrul de 80 cm produce o cantitate de apă demineralizată de 30 m^3/oră.

S-a mai constatat, de asemenea experimental, că o instalație în strat simplu, bicoloană, care demineralizează 30 m^3/oră, necesită circa 5 m^3 rășină cationică și 6—8 m^3 rășină anionică față de numai 0,6 m^3 amestec de rășini ionice în strat mixt, care realizează aceeași cantitate de apă demineralizată.

III. STERILIZAREA APEI CU AJUTORUL RĂȘINILOR SCHIMBĂTOARE DE IONI

Cercetările din ultimul timp în domeniul rășinilor schimbătoare de ioni au arătat că unele rășini ionice care prezintă o anumită porozitate au proprietatea ca, o dată cu substanțele organice cu molecule mari, să rețină și microorganismele aflate în apă. Întrucît se știe că microorganismele se dezvoltă în anumite limite ale pH mediului de cultură și cum mediile puternic bazice și puternic acide sînt în general sterile, s-a născut ideea că anumite rășini pot îndeplini condițiile necesare pentru a realiza și sterilizarea, concomitent cu demineralizarea unei ape care este trecută, în acest scop, printr-un aparat de demineralizare.

Folosind un aparat de demineralizarea apei încărcat cu o rășină de tipul HR, primele fracțiuni ale efluentului vor fi puternic acide, datorită acizilor puși în libertate prin reacția de schimb cationic:

$$4\ HR + \begin{cases} CaCl_2 \\ CaSO_4 \end{cases} \longrightarrow 2CaR_2 + \begin{cases} 2HCl \\ H_2SO_4 \end{cases}$$

Aciditatea, conform reacției de mai sus, va fi cu atît mai mare, cu cît duritatea permanentă a apei va fi mai ridicată, și ca urmare acțiunea sterilizantă a rășinilor cationice puternic acide din grupa HR va crește proporțional cu duritatea apei care se tratează; s-a observat, de asemenea, că puterea de sterilizare a rășinei crește în funcție de gradul ei de porozitate.

În diferite lucrări efectuate pentru stabilirea condițiilor de sterilizare a apei cu ajutorul rășinilor schimbătoare de ioni, s-au luat probe de apă puternic mineralizate și infectate cu bacili intestinali.

Probele au fost trecute apoi, fie prin aparate de demineralizat cu o singură coloană, fie prin aparate bi-coloană, folosindu-se rășini cationice de tipul KU-1 și KU-2 și rășinile anionice de tipul EDE-10 P și AB 17 (U.R.S.S.).

Probe de 0,1 și 0,5 ml de efluent au fost însămînțate și s-a observat că o apă cu un conținut de 28 000 și alta de 22 000 coli/ml are, după trecerea prin coloană, un procent de coli abia de 0—3 din populația inițială (tabelul I).

Tabelul I

Conţinut de coli/ml	Numărul fracţiunii efluentului	Volumul fracţiunii	Diminuarea conţinutului de coli în efluent la %	
			După trecerea prin KU-1	După trecerea prin EDE-10 P
22 000	1	0,5	79	97
	2	0,5	77	98
	3	0,5	74	99,4
	4	0,5	75	99,6
	5	0,5	72	99,5
	6	0,5	70	99,8
	7	1,0	75	99,7
28 000	1	1,0	81	100
	2	1,0	82	100
	3	1,0	79	100
	4	1,0	78	100
	5	1,0	75	100
	6	1,0	72	100
	7	1,0	74	100
	8	1,0	67	99,5
	9	1,0	—	—

S-a observat că lucrînd în aceleaşi condiţii, dar utilizînd o apă distilată, infectată artificial, nu se mai obţine decît un efect sterilizant slab, deoarece capacitatea sterilizantă a răşinilor cationice este datorită, în mare măsură, diminuării pH, în sistem, lucru care se realizează numai în cazul efluenţilor apelor cu salinitate mare.

În procesul de demineralizare a apelor cu salinitate mare (respectiv cu duritate permanentă mare), efectul sterilizant creşte pînă la 100% dacă pH primelor fracţiuni ale efluentului scade sub 1,2, iar aceasta chiar în cazul unei infectări puternice (650 000 bacili/ml). Puterea sterilizantă a cuplului cationit-anionit arătat mai sus se potenţează şi datorită acţiunii bactericide a răşinilor cu grupe de amoniu cuaternare.

IV. CONTAMINAREA CU GERMENI ŞI PIROGENITATEA APEI DEMINERALIZATE

Apa demineralizată a fost înscrisă în multe farmacopee pentru a fi folosită la prepararea medicamentelor, cu excepţia colirelor şi soluţiilor injectabile.

Această exceptare este determinată nu de un eventual nivel al conţinutului în săruri minerale al apei demineralizate, ci de faptul că această apă nu prezintă o garanţie totală în ceea ce priveşte conţinutul în germeni şi substanţe pirogene.

În capitolul precedent am arătat că anumite răşini schimbătoare de ioni asigură, concomitent cu demineralizarea, şi o sterilizare a apei efluente. Mai mulţi autori arată însă că această apă sterilizată nu poate fi utilizată ca atare, deoarece pe parcurs se contaminează făcînd-o deci inutilizabilă pentru colire şi uz parenteral.

După cum se ştie, apa de sursă conţine un anumit număr de germeni, în jur de 100 germeni/ml. Pentru o apă puternic infectată, capacitatea de reţinere a răşinei este depăşită, deoarece, în mod curent, apa potabilă folosită în demineralizare are o duritate permanentă mică, motiv care

face, așa cum am arătat mai înainte, ca pH să nu diminueze și, în consecință, puterea sterilizantă a rășinei să scadă.

Un alt factor care conduce la contaminarea apei în procesul de demineralizare este exploatarea discontinuă a aparatului ; acest lucru se întîmplă la un număr crescut în germeni, a rășinei, germeni care apoi sînt antrenați parțial în efluent.

Prin culturi au putut fi izolați în rășini, în decursul cercetării, următorii germeni :

Bacillus subtilis, B. fluorescens, B. putridum, Aspergillus mucor, Escherichia coli, Proteus vulgaris, Penicillium (diferite tulpini).

Cercetările au mai arătat că însăși rășinile servesc drept mediu pentru dezvoltarea ulterioară a bacteriilor ; această contaminare are loc datorită discontinuității în funcționarea aparatului, la care se mai poate adăuga utilizarea de ape puternic infectate și o mînuire improprie a demineralizatorului.

Studii speciale făcute în scopul determinării gradului de contaminare a apei demineralizate au arătat că, chiar dacă apa de conductă este lipsită de microorganisme din motivele arătate mai sus, efluentul poate să se contamineze într-un timp relativ scurt.

Tabelul II arată, în mod evident, creșterea progresivă, în timp, a numărului de germeni, deși apa de conductă a fost găsită, la verificare, în fiecare zi, lipsită de germeni.

Tabelul II

Zile	1	2	3	4	5	6	. . . 29
Numărul microorganismelor/ml	0	1 130	7 780	9 770	∞	∞	. . . .

Aceste cifre arată că sterilizarea este totală numai pentru prima zi, păstrarea sterilității efluentului fiind condiționată, după cum arată unii autori, de mai mulți factori și anume :

— asigurarea unor riguroase condiții de asepsie în ceea ce privește recoltarea apei obținute ;

— utilizarea apei demineralizate să se facă în primele ore de la recoltare ;

— rășinile trebuie des regenerate, întrucît s-a observat că contaminarea apei demineralizate este proporțională cu durata exploatării aparatului ;

— aparatele de demineralizat trebuie ținute în permanență curate și perfect întreținute din punct de vedere tehnic.

Cook și Saunders au demonstrat că sterilizînd un aparat de demineralizare cu formaldehidă, spălînd apoi rășinile cu hipoclorit de calciu, se obține, chiar după o săptămînă, o apă demineralizată cu un conținut minim de germeni și cu o neglijabilă reacție pirogenă.

Aparate de demineralizat apa mai răspîndite

Astăzi se cunosc mai multe tipuri de demineralizatoare, dar vom lua în considerație numai anumite aparate cu caracteristici tehnice optime, care asigură o productivitate sporită în exploatare și anume :

Aparatul Dejonette B. ; Hydorit, tip HZV ; Deminrolit și Elgastat.

Schimbări de ioni cu

Ioniți U.R.S.S.	Amberlite S.U.A.	Dowex (Nalcite) S.U.A.	Duolite (Chempro) S.U.A.	Imac Olanda
KU 2 SAV	IR-120	Dowex-50	Chempro C-20	C-12
—	IR-112	Dowex 50 × 4 Nalcit MCR	Duolite C-21	C-22
—	IR-1	Dowex 30	—	—
KU 8	IR-100	—	Duolite C 3	—
KU 9	IR-150	—	Duolite C 10	—
KB 1 KB 4	—	—	Duolite CS 100	C-19
N-27	IRC-50	—	Duolite CS 101	—
AP-15	IRA-400	Dowex 1 Nelcite SBR	Duolite A 42	—
R.P.19	IRA 401	Dowex 1 × 4	Duolite A 101	S-3
—	IRA 410	Dowex 2	Duolite A 40	—
AH-16, 17, 18, 19	IRA 411	Dowex 2 × 4	Duolite A 20	S-3
AH 20-21	IR-4 B	—	Duolite A 2, 4, 5, 7, 10, 70	A 21
P.E.K.	IR 45	Dowex 3	Duolite A 14	—
—	—	—	Duolite A-30, 41, 43	A-17 A-19
—	—	—	Duolite S 30 S 35	Asmit 173 224, 259

Aparatul Dejonette B (Italia)

Este construit dintr-o coloană transparentă din acrilat, care conține rășinile de schimb ionic în strat mixt.

Coloana este fixată pe o cutie-fundament, în care se găsesc toate dispozitivele de funcționare : releurile, indicatorul luminos (fotorevelatorul), celula conductimetrică, întrerupătoarele, salinometrul.

Capacitatea de depurare a aparatului este de 8 000 l apă, cu o puritate superioară apei distilate, avînd un debit de 40—60 l/oră. Rășinile

utilizări echivalente

Lewatit R.F.G.	Permutit Ionac	Zerolit Anglia	Tipul schimbătorilor de ioni
S-100	Permutit Q Ionac C 240	225	Copolimeri, stiren-divinil-benzen-sulfonați
—	Permutit R+4 % D.V.B.	225+4 % D.V.B.	
KSN	Zeo-Rex Ionac C−200	215	Rășini fenolice sulfonate
PN	—	315	Idem
—	—	—	Idem
CNO	Permutit H Ionac C 265	216 226	Rășini carboxilice
—	Permutit H 70	DC acidite FF	Idem
N.N.	Ionac C 270 Permutit S.1 Ionac AS 40	DC acidite FF microreticule	Rășini anionice, baze puternice
—	Permutit S.1	Deacidite FF	Rășini anionice, baze puternice
—	Permutit S 2 Ionac A 550	Deacidite FF	Idem
—	Permutit S 2	Deacidite G	Rășini anionice, baze slabe
MIH	Permutit COG Deacidite 735 Ionac A 330	Deacidite G	Idem
—	Permutit W	Deacidite F	Idem
—	Permutit A Ionac A 300	Na Zeocarb	Cărbuni sulfonați
—	Ionac C 150 Permutit PR	Decolorite	Rășini decolorante

utilizate sînt de tipul „Relite“, constituite din polimeri reticulari insolubili și nefuzibili.

Relitele se prezintă sub formă sferică cu un diametru cuprins între 0,3 și 1 mm și de diferite culori după gruparea chimică care îi dă activitatea.

1. Grupare sulfonică (brun închis) Relite CF ;
2. Grupare amoniu (galben clar) Relite 2A ;
3. Grupare carboxilică (alb opac) Relite CC.

Tabelul IV

Rășini cationice cu utilizare foarte mare

Denumirea comercială	Tara producătoare	Gruparea activă
Amberlite IR	S.U.A.	CH_2-SO_3H
Allassion C.S.	Franța	SO_3H
Chempro	S.U.A.	SO_3H
Dowex	S.U.A.	SO_3H
CS-1	C.S.R.	SO_3H
Durolit FK	R.P.U.	SO_3H
Duolite	S.U.A.	SO_3H
IMAC	Olanda	SO_3H
Ionac	S.U.A.	SO_3H
Kastel C 300	Italia	SO_3H
KU 1-9	U.R.S.S.	SO_3H
Lewatit CNS	R.S.G.	SO_3H ; COOH
Nalcite	S.U.A.	SO_3H
Permutite	Anglia	SO_3H
Relite C.F.	Italia	SO_3H
Wofatit	R.D.G.	SO_3H
Zeo-Karb 215	Anglia	SO_3H

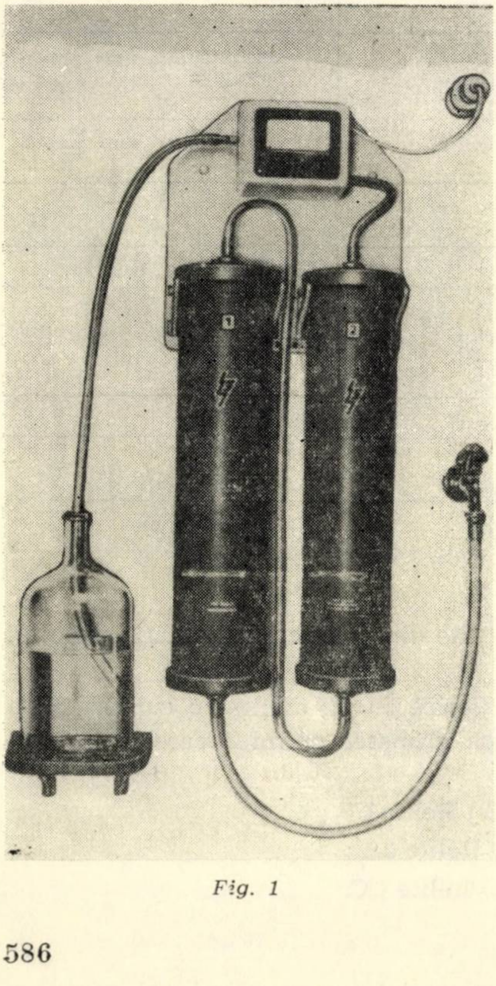


Fig. 1

Relitele CF au caracter puternic acid și pot absorbi cationi legați sub formă de săruri de acid tare. Avînd și o structură poroasă, au și o mare putere adsorbantă chiar asupra substanțelor de natură organică și polimerilor mari. Relitele 2A și 3 au caracter puternic bazic și structură spongioasă care le imprimă o putere absorbantă chiar pentru germeni sau substanțe silicoase conținute în apele de suprafață. Relitele CC au caracter slab acid și pot adsorbi cationi sub formă de bază sau săruri alcaline (carbonați sau bicarbonați)

Aparatul Hydorit Tip HZV (Austria)

Este un aparat cu 2 coloane din acrilat colorat, una conținînd cationitul, iar cealaltă anionitul.

Aparatul se montează în perete printr-un dispozitiv de lemn, pe care mai este fixat un conductimetru care arată rezistența apei în tot timpul producției. Are un debit de 200—300 l/oră și o capacitate de 20 000 l.

Aparatul este prevăzut și cu dispozitive de regenerarea rășinilor. Funcționează prin racordare directă la robinet.

Aparatul „Deminrolit“ (Anglia)

Este un aparat cu două coloane : una conține Zeo-Carb (cationit), iar cealaltă Acidit D (anionit), rășini din grupa permutiților.

Cele două coloane sînt fixate pe o cutie-fundament, în care se găsesc dispozitivele de comandă.

Legătura cu robinetul și dintre cele două coloane se face cu tuburi din material plastic flexibil.

Aparatul are o capacitate de 22—44 l/oră și poate fi regenerat, fie prin schimbarea coloanelor, fie prin regenerarea rășinilor ce le conține.

Aparatul Elgastat B 102 (Anglia)

Este format dintr-o singură coloană din polietilen PVC, care conţine răşinile în strat mixt.

Aparatul se montează în perete printr-un dispozitiv de lemn, prevăzut la partea inferioară cu o cutie, în care sînt fixate dispozitivele de comandă.

Are un robinet de 90 l/oră şi poate fi regenerat, fie prin schimbarea coloanei, fie prin regenerarea răşinilor ce le conţin.

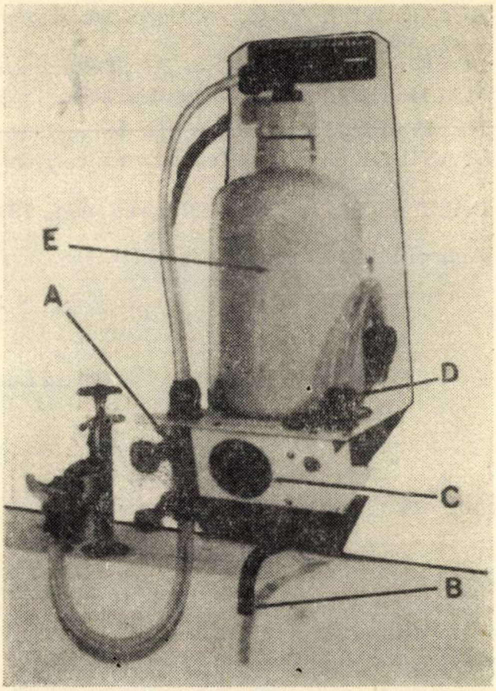


Fig. 2.

CONCLUZII

Din cele expuse în lucrarea de faţă, se pot trage următoarele concluzii:

Cu ajutorul aparatelor de demineralizat şi utilizînd anumite răşini schimbătoare de ioni de tipul KU_1 şi AB_{17}, se poate obţine o apă pură, lipsită de germeni şi apirogenă.

Obţinerea unei astfel de ape este condiţionată însă de următorii factori:

Aparatura trebuie să lucreze continuu, fără opriri, aceasta favorizînd dezvoltarea de germeni.

— Apa, chiar infectată, supusă demineralizării să aibă o duritate permanentă cît mai ridicată. Acest fapt implică determinarea anticipată a durităţii apei.

— Recoltarea să se facă în condiţii de perfectă asepsie şi în vase sterile.

— Întreaga aparatură să fie sterilizată în formol şi hipoclorit de calciu cel puţin o dată pe săptămînă.

— Apa demineralizată şi sterilizată în condiţiile de mai sus să fie consumată în primele 4 ore de la preparare.

BIBLIOGRAFIE

G. du BAN — *Boll. chim. Farm.*, 1963, vol. 102.

GUBITZ KLAUS — *Dtsch. Apotheker Ztg.*, 1963, vol. 28, p. 872—873.

K. G. KREBS, W. WEZEL — *Arzneimittel Forsch.*, 1959, nr. 8, p. 522—524.

FIEDLER C. WILIAM — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1960, vol. 21, febr., 88—89.

IONESCU T. — Schimbători de ioni, Ed. tehnică, Bucureşti, 1964.

SAUNDERS L., NELWORTHY — *P. J. Pharm. Pharmacology*, 1954, nr. 6, p. 32.

POLEK F. — *Przem. chem.*, 1962, vol. 41, nr. 6, p. 331—333.

KRAUS K. — *Nature (Lond.)*, 1956, vol. 177, p. 177.

AUSTERWEIL V. G. — L'echange d'ions et les echangeurs, Ed. Gauthier Villars, Paris, 1955.

BOYD G. L., SOLDANO — *B.A.J. chem. soc.*, 1953, vol. 75.

MALMSTADT H. M. — *Analyst. chim. acta*, 1957, nr. 16.

HELFFERICH E. — *Chem. ing. tehn.*, 1962, vol. 34, nr. 4, p. 120.

STANIKOV E. V. — Icnnoobmenie Sorbentî v Promîşlenosti, Acad. U.S.S.R., Moscova, 1963.

DATT A., LALLIE G. — *Minerva med.*, 1954, vol. 24.

Articol intrat în redacţie la 15.III.1966.

Indicele de clasificare : 615.734.9 : 615.711.9

FARMACIA
vol. XIV, nr. 10, anul 1966

Plante utilizate în medicina populară românească în tratamentul helmintiazelor

G. RÁCZ, J. SPIELMANN, CAROLINA LÁZÁR-SZINI

Lucrare efectuată la Catedrele de farmacognozie și Istoria medicinei, I.M.F., Tîrgu Mureș

Antihelminticele utilizate în terapeutica contemporană prezintă marele inconvenient că, în majoritatea cazurilor, sînt relativ toxice și pentru organismul-gazdă. Medicamentele folosite azi în combaterea viermilor intestinali sînt contraindicate într-o serie de afecțiuni (boala ulceroasă, tulburări renale și hepatice). Descrierea recentă a pronunțatei acțiuni antiparazitare a inflorescențelor de *Achillea crithmifolia*, practic lipsite de efecte toxice (37), ne-a atras atenția asupra produselor vegetale utilizate în medicina populară, cu atît mai mult, cu cît căutarea de noi substanțe antihelmintice este o necesitate obiectivă în situația semnalată mai sus.

În scopul cunoașterii produselor vegetale utilizate empiric în combaterea helminților, am consultat, pe de o parte, manuscrise și publicații medicale autohtone din secolele XVI, XVII și XVIII, care conțin și date de folclor medical, iar pe de altă parte unele culegeri mai recente de folclor medical din țara noastră.

Datele pe care le-am adunat însumează 50 de plante folosite în tratamentul helmintiazelor. Unele dintre ele sînt semnalate cu cinci secole în urmă.

Nu ne-am ocupat de droguri binecunoscute, semnalate în medicina populară, dar utilizate și azi în tratamentul helmintiazelor, ca rizomul de ferigă *(Rhizoma Filicis maris)*, florile de limbricariță *(Flores Cinae)*, semințele de bostan *(Semen Cucurbitae)*, rădăcina de iarbă mare *(Radix Inulae)*, usturoiul *(Bulbus Allii sativi)* etc.

Considerăm necesar să accentuăm, de la început, că în folclorul medical al tuturor popoarelor, pe lîngă remediile originale, există și o serie de procedee care au pătruns, de-a lungul secolelor, într-o formă vulgarizată din medicina cultă. În multe cazuri, este foarte greu să delimităm net originea cultă sau populară a unui remediu care poate fi găsit, atît în folclorul medical, cît și în medicina cultă.

Astfel, o bună parte a remediilor antihelmintice de origine vegetală din etnoiatria românească au fost cunoscute datorită acestor calități încă de unii autori antici ca Dioscoride, Celsus și Galen. Aceleași remedii apar și în celebrele lucrări ale medicilor botaniști din secolul al XVI-lea, ca H. Bock, L. Fuchs, P. A. Matthiolus. În astfel de cazuri nu ne putem pronunța cu certitudine dacă folosirea lor, consemnată la noi în literatură încă din secolele al XVI-lea și al XVII-lea, reprezintă elemente de medicină cultă vulgarizată sau dacă cel puțin unele utilizări din medicina noastră populară reprezintă contribuții proprii, la care s-a ajuns cu totul independent de izvoarele docte, pe baza spiritului de observație și al experienței cîștigate de popor.

De această problemă spinoasă ne lovim în studierea manuscrisului medical din secolul al XVI-lea „Ars medica", care se găsește în colecția Bibliotecii documentare Teleki din Tîrgu Mureș. Nu cunoaștem autorul acestei lucrări — una

din cele mai vechi lucrări de medicină din țara noastră —, dar din studiul întregului manuscris, reiese că autorul a trebuit să fie un om cult, foarte bun cunoscător al literaturii medicale a timpului său. Lucrarea expune sistematic simptomatologia și tratamentul diferitelor boli ale organelor umane, nu se rezumă la copierea mecanică a unor pasaje din autorii străini. Manuscrisul semnalează, în același timp, și remediile întrebuințate în medicina populară din Transilvania. Acesta este motivul pentru care l-am inserat între izvoarele prezentei lucrări.

Delimitarea netă pe care autorul manuscrisului o face între leacurile administrate în infestații cu diferiți paraziți este, probabil, reflectarea cunoștințelor medicale ale timpului său. Acest caracter este semnificativ în situația în care, în majoritatea publicațiilor de mai tîrziu, nu găsim indicații privind specia asupra căreia se consideră că ar acționa remediul vermifug.

Produse vegetale foatre frecvent utilizate în medicina doctă și empirică de pretutindeni (sau cel puțin în cea europeană) au fost cunoscute de autorul manuscrisului, ca, de pildă, vătricea *(Chrysanthemum vulgare*, sin. *Tanacetum vulgare)*, specii de pelin *(Artemisia absinthium, A. vulgaris* ș.a.). Cele mai valoroase sînt însă recomandările privind folosirea unor produse care sînt mai rar citate din alte țări, sau asupra cărora și azi ne lipsesc încă date experimentale. Astfel, menționăm utilizarea scoarței de rădăcină de dud *(Morus nigra)* în combaterea teniei sau consumul îndelungat de nuci. Utilizarea scoarței de dud este citată și de Matiegka (26) din Cehoslovacia. Consumarea nucilor în cantități mari a fost propusă încă de către Dioscoride (citat după Hovorka și Kronfeld, 18), în teniază.

Alături de unele observații empirice juste și de datele care reflectă cunoștințele medicale ale timpului său, în „Ars medica“ vom găsi și unele concepții mistice, precum și unele păreri și procedee simpliste și speculative. Paralel cu administrarea pe cale bucală sau rectală a unor extracte vegetale, a căror acțiune terapeutică a fost confirmată ulterior, autorul manuscrisului preconizează aplicarea externă pe abdomen, de obicei pe ombilic, a unor amestecuri de droguri. Acest procedeu simplist, eronat, a fost relatat, de altfel, și în America, cît și din alte țări din Europa (18).

Speculativă este și concepția „atragerii viermilor intestinali“ prin miere de faguri, care, ținută în gură, va determina viermii (este vorba, probabil, de ascarizi) „să urce în cavitatea bucală de unde vor ieși“ (Manuscris, fasc. 1.193/b.).

O concepție aidoma celei de mai sus împărtășesc și unii autori din antichitate [Celsus (8)]. Acestea au găsit o largă răspîndire în folclorul multor țări. La începutul secolului nostru, Hovorka le-a regăsit încă în țările balcanice (17). În acest caz, putem conchide, deci, cu mare probabilitate, că este vorba de o concepție eronată, care s-a infiltrat din medicina cultă în cea populară.

Elemente mistice se îmbină de multe ori cu cele empirice. Astfel, Dumitru Dan menționează [citat de Hovorka și Kronfeld (18)] că localnicii din nordul Moldovei utilizează scoarța de soc decojită de sus în jos, presupunînd că în acest caz viermii se vor elimina pe cale rectală, pe cînd în cazul folosirii ceaiului de coajă de soc îndepărtată de pe tulpină de jos în sus, viermii se vor elimina pe cale bucală. Procedeul vermifug cu ceai din coaja „neagră“ și „verde“ a bețelor de soc și din „laptele“ acestora este semnalat și de Grigoriu-Rigo (16). Procedeele mai sus menționate prezintă azi doar un interes istoric. Noi ne vom opri, în primul rînd, la remediile populare empirice cu un sîmbure rațional.

Dintre plantele citate de autorii români, utilizate și în antichitate, putem menționa pelinul alb *(Artemisia absinthium)*, cunoscut încă de Celsus (citat după Hovorka și Kronfeld, 18), preluat ulterior de H. Bock (1577), propus mai tîrziu ca succedaneu al drogului oficinal *Flores Cinae*. Folosirea pelinului alb este citată la noi, atît din secolele trecute (Pépai Pariz F., 33), cît și de către contemporani (V. Stanciu, 40). Frunzele și pericarpul verde de nuci *(Juglans regia)* au fost cunoscute ca vermifuge de Dioscoride (10), utilizare care se menține pînă în zilele noastre. Dacă identificarea unor plante de leac descrise de autorii antici poate să însemne greutăți, majoritatea speciilor descrise de medicii botaniști din secolele al XVI-lea și al XVII-lea poate fi recunoscută cu suficientă certitudine. Astfel, turtea *(Carlina acaulis)* a fost mult apreciată și în calitate de remediu antihelmintic de L. Fuchs (14), H. Bock (3), J. J. Becher (2), utilizare reîntîlnită apoi pînă în zilele noastre în diferite țări din Europa (J. J. Künzle, citat după E. Fischer, 12 sau V. Stanciu, 40). O carieră similară a avut-o vetricea *(Chrysanthemum vulgare*, sin. *Tanacetum vulgare)*, folosită de sute de ani, citată, de pildă, în lucrarea lui H. Bock (3), mult utilizată și în medicina populară românească (N. Leon, 23), studiată apoi din punct de vedere farmacologic. Iarba de isop *(Hyssopus officinalis)*, folosită în Transilvania încă în secolul al XVI-lea (1), a fost menționată și într-o celebră

carte publicată în aceeași perioadă (Matthiolus, 27), dar, de fapt, cunoscută încă de Celsus (8).

Lucrări datînd din secolul al XVIII-lea (I. Mátyus, 28 ; M. Lange, 21) relatează utilizarea morcovilor cruzi sau a zemei de morcov *(Daucus carota)*, folosire citată și în alte țări (Osiander, 31 ; P. Fournier, 13). De asemenea, folosirea părților aeriene de unguraș *(Marrubium vulgare)*, citate — datorită proprietăților vermifuge — de Panțu (32), a fost citată încă de medicii botaniști din secolul al XVI-lea [Matthiolus (27)].

Trecînd în revistă produsele antihelmintice utilizate în medicina noastră populară după presupusele grupe de principii active, se remarcă ponderea plantelor aromatice, cu conținut în ulei volatil. Acestea reprezintă cca. 30% din numărul total de specii de plante folosite empiric ca antihelmintice. Menționăm că în tratate recente de farmacognozie (41), drogurile cu conținut în ulei volatil reprezintă un capitol special în grupa drogurilor antihelmintice. La noi au fost mult utilizați reprezentanți ai familiei *Umbelliferae* ca, de pildă, *Anethum graveolens* (N. Leon, 23), *Apium graveolens* (M. Lange, 21), *Coriandrum sativum* („Ars medica", manuscris med., secolul al XVI-lea), *Pimpinella anisum* (M. Lange, 21).

Dintre plantele aromatice aparținînd familiei *Compositae*, se citează *Artemisia absinthium* (Pépai-Páriz F., 33), *Artemisia abrotanum* (I. Mátyus, 28), *Artemisia dracunculus* (V. Voiculescu, 42), *Calendula officinalis* (M. Popescu, 34), *Carlina acaulis* (V. Stanciu, 40), *Chrysanthemum balsamita* (M. Lange, 21), *Chrysanthemum vulgare* (N. Leon, 23), *Inula helenium* (Z. C. Panțu, 32), *Petasites officinalis* (Z. C. Panțu, 32). De asemenea și Familia *Labiatae*, caracterizată prin prezența constantă a uleiului volatil, este bine reprezentată, prin speciile : *Hyssopus officinalis* („Ars Medica"), *Lavandula angustifolia* (I. Mátyus, 28), *Marrubium vulgare* (Panțu, 32), *Thymus serpyllum* (I. Mátyus, 28).

Spre deosebire de plantele utilizate în medicina noastră populară, datorită presupusei lor acțiuni antibiotice (39), diuretice (36) sau în alte scopuri (35), între remediile utilizate ca antihelmintice găsim relativ multe droguri cu o puternică acțiune asupra organismului-gazdă, deci plante toxice, ca, de pildă, *Chelidonium majus* (M. Lange, 21), *Convallaria majalis* (M. Lange, 21), *Delphinium consolida* (Panțu, 32), *Nerium oleander* (C. Laugier, 22), *Nicotiana tabacum* (Gr. Grigoriu-Rigo, 16). Acestea nu prezintă interes, nici chiar în eventualitatea unei acțiuni vermicide, neavînd perspectiva de a putea fi introduse în terapeutică.

Este interesantă prezența plantelor celor mai amare din flora noastră spontană în rîndul remediilor antihelmintice. Este vorba de utilizări străvechi, ca în cazul rădăcinilor de *Gentiana lutea* (V. Stanciu, 40), menționate încă de către Galen (15) sau de unele procedee întîlnite și în alte țări, ca, de pildă, folosirea ierbii de *Centaurium umbellatum* („Ars Medica"), citată și din Franța de către Fournier (13), în urma observațiilor lui Cazin. În această grupă a produselor amare intră și diferitele specii de *Artemisia*, *Marrubium vulgare* și altele citate mai sus. Utilizarea unor droguri purgative în calitate de vermifuge poate fi corelată cu observația că în urma utilizării medicamentelor din această categorie, într-adevăr se pot elimina viermi intestinali, într-un număr mai mic sau mai mare, ceea ce, bineînțeles, nu rezolvă încă problema. Astfel, menționăm utilizarea uleiului de migdale, citat de *Episcopescu* (11), sau a prunelor uscate consumate „pe inima goală", menționate de N. Leon (23).

Nu am găsit citată, în bibliografia consultată, utilizarea — în etnoiatria noastră — ca vermifuge a unor plante destul de frecvent întîlnite în opere contemporane publicate în alte țări, ca : părțile aeriene de sunătoare *(Hypericum perforatum)*, mult folosite și la noi, dar în alte scopuri ; părțile aeriene de linariță *(Linaria vulgaris)* ; speciile de izmă *(Mentha sp.)* ; afinele (fructele de *Vaccinium myrtillus)* ș.a. Cercetarea de noi izvoare etnoiatrice ar putea să confirme folosirea acestor plante și în medicina noastră populară.

În literatura consultată, în relativ puține cazuri se specifică specia de helminți, pentru combaterea cărora se folosesc remediile propuse.

Din materialul pe care l-am studiat și pe care l-am confruntat, atît cu unele culegeri etnobotanice din alte țări, cît și cu date cuprinse în literatura de specialitate contemporană, rezultă că unele utilizări empirice prezintă un interes deosebit din două puncte de vedere : pe de o parte este vorba de remedii care nu sînt cunoscute din etnoiatria altor țări și în felul acesta sînt mai mult sau mai puțin specifice medicinei populare românești, iar pe de altă parte ele reprezintă produse care nu au fost studiate experimental (lipsesc date fitochimice și mai ales farmacodinamice). Interesante remedii vegetale de acest gen sînt iarba de *Astragalus glycyphyllos* (T. Morariu, 29), frunzele de *Cornus mas* (N. Leon, 23 ; Gr. Grigoriu-

Tabelul 1

Numele plantei	Partea folosită	Autorul care o citează	Menționarea utilizării empirice la alți autori	Viermii asupra cărora ar acționa
Artemisia absinthium (pelin)	Frunze sau flori	F. Pariz-Papai (33) N. Leon (23) V. Stanciu (40)	C. Celsus (8) H. Bock (3) E. Fischer (12)	*Oxyuris* *Ascaris*
Artemisia abrotanum	Vîrfurile înflorite	I. Màtyus (28)	Wauters cit. după Fournier (13)	*Oxyuris* *Ascaris*
Betula verrucosa (mesteacăn)	Frunze	M. Popescu (34)	E. Fischer (12)	*Oxyuris* *Ascaris*
Carlina acaulis (turtea)	Rădăcina	V. Stanciu (40)	L. Fuchs (14) Künzle, citat de E. Fischer (12)	*Taenia* *Taenia*
Centaurium umbellatum (țintaură)	Iarba	„Ars Medica" (1)	Cazin, citat de P. Fournier (13) J. Matiegka (26)	*Ascaris* *Ascaris*
Chrysanthemum vulgare (vetrice)	Floare	N. Leon (23)	Z. Bock (3) E. Fischer (12)	*Oxyuris* *Ascaris* *Taenia*
Cochlearia armoracia (hrean)	Rădăcină	I. Mátyus (28) N. Leon (23)	E. Fischer (12)	*Taenia*
Daucus carota (morcov)	Rădăcină crudă sau zeamă	I. Mátyus (28) M. Lange (21)	J. Osiander (31)	*Oxyuris* *Ascaris*
Hyssopus officinalis (isop)	Iarbă	„Ars Medica" (1)	Celsus (8) citat de O. Hovorka și A. Kronfeld (18)	*Ascaris* *Taenia*
Juglans regia (nuc)	Pericarp, frunze	I. Mátyus (28)	Dioscuride, citat de H. Marzell (25) E. Fischer (12)	*Taenia* *Oxyuris* *Ascaris*
Planțago sp. (pătlagină)	Iarbă	„Ars Medica' (1)	L. Kroeber (20)	*Ascaris*
Prunus persica (piersic)	Frunză	Ch. Laugier (22)	O. Hovorka, A. Kronfeld (18)	*Ascaris*
Rosa canina (măcieș)	Pseudofructe cu sîmburi	M. Popescu (34)	J. Osiander (31) E. Fischer (12)	*Ascaris* *Ascaris* *Taenia*
Thymus serpyllum (cimbru sălbatic)	Frunze	J. Mátyus (28)	Baecker, citat de E. Fischer (12)	*Ascaris*
Viscum album (visc)	Frunze	V. Voiculescu (42)	E. Fischer (12)	*Oxyuris* *Ascaris*

Rigo, 16), scoarța de rădăcină de *Morus nigra* („Ars Medica" manuscris medical, secolul al XVI-lea, 1), rădăcina de *Petasites officinalis* (Panțu, 32), organele vegetative de *Sambucus nigra* (N. Leon, 23 ; Gr. Grigoriu-Rigo, 16 ; V. Butură, 6 ; Ilieș și G. Rácz, 19).

Dintre produsele întîlnite în medicina noastră populară, citate și din alte țări, dar care nici ele nu au fost studiate experimental ca vermifuge, merită atenție părțile aeriene de *Centaurium umbellatum* („Ars Medica", 1), rădăcina de *Gentiana lutea* (Stanciu, 40), rădăcina de *Carlina acaulis* (V. Stanciu, 40), cea de *Dictamnus albus* (Pápai-Páriz F., 33), florile de *Chrysanthemum balsamita* (M. Lange, 21), fructele de *Coriandrum sativum* („Ars Medica", 1).

Verificarea experimentală a presupusei acțiuni antihelmintice și determinarea eventualei toxicități, urmate de observații clinice, includ posibilitatea îmbogățirii arsenalului terapeutic contemporan.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — „Ars Medica", manuscris medical din secolul al XVI-lea, Colecția Bibliotecii documentare Teleki din Tîrgu Mureș.
2. BECHER J. J. — Medizinischer Parnass, Kraeuterbuch, 1662 [citat de Marzell (2)].
3. BOCK H. — Neues Kraeuterbuch, Strassburg, 1551 [citat de Kroeber (20)].
4. BOLOGA V. — Înțelepciunea populară și știința medicală, *Tribuna*, 1958, nr. 35.
5. BORZA AL. — Corelația dintre flora României și poporul român. *Rev. Inst. Soc. Banat-Crișana, Bul. ist.*, 1943, anul XI, p. 149—172.
6. BUTURĂ V. — *Bul. grădinii botanice ; Muz. Bot. Univ. Cluj*, 1935, nr. 15, p. 218.
7. CANDREA A. — Folclorul medical român comparat, Casa școalelor, 1944.
8. CELSUS C. — De medicina libri octo [citat de Hovorka și Kronfeld (18)].
9. COICIU EVDOCHIA, RÁCZ G. — Plante medicinale și aromatice, Ed. Acad. R.S.R., București, 1963.
10. DIOSCORIDES P. — De Medica Materia, libri six, Ed. J. Frellonium, Lugduni, 1547.
11. EPISCOPESCU ȘT. V. — Practica doctorului de casă, București, 1846.
12. FISCHER E. — Unsere Heilpflanzen in neuer Wertung und Geltung, Ed. A. Müller, Zürich, 1941.
13. FOURNIER P. — Plantes médicinales et vénéneuses de France, vol. I—II, Ed. Chevalier, Paris, 1947—1948.
14. FUCHS L. — Den nieuwen Herbarius, Ed. M. Insingrin, Basel, 1543.
15. GALENUS — Citat de Kroeber (20).
16. GRIGORIU-RIGO GR. — Medicina poporului. I. Boalele oamenilor, *Analele Acad. Române*, 1907, seria II, nr. 30.
17. HOVORKA O. — *Z. österr. Volkskunde (Wien)*, 1895, nr. 1.
18. HOVORKA O., KRONFELD A. — Vergleichende Volksmedizin, vol. I—II, Stuttgart.
19. ILIEȘ G., RÁCZ G. — Comunicări de botanică, vol. II, partea a II-a, 1963.
20. KROEBER L. — — Das neuzeitliche Kraeuterbuch, Ed. Hippokrates, Stuttgart-Leipzig, 1937.
21. LANGE M. — Recensio Remediorum, în teza lui Rațiu I., Universitatea din Cluj, 1932.
22. DAUGIER CH. — Contribuțiuni la etnoiatria Olteniei, Ed. Scrisul românesc, Craiova, 1925.
23. LEON N. — Istoria naturală medicală a poporului român. *Analele Acad. Române*, seria a II-a, *Secția științifică (Buc.)*, 1903, vol. 25.
24. LEON N. — Quelques cas de myase observés en Roumanie et leur traitement par les paysans, *Arch. Parasitol.*, 1898, vol. I, nr. 2, p. 314.
25. MARZELL H. — Geschichte und Volkskunde der deutschen Heilpflanzen, ed. a 2-a, Ed. Hippocrates, Stuttgart, 1938.

26. MATIEGKA J. — Citat de Hovorka și Kronfeld (18).
27. MATTHIOLUS P. A. — Neuvolkommenes Kraeuterbuch, Basel, 1590—1678.
28. MÁTYUS I. — O és Uj Diaetetica, vol. II și IV, Bratislava (Pozsony), 1787, 1789.
29. MORARIU T. — Contribuțiuni la medicina populară și etnobotanică din comuna Măguri, Freamătul școalei (Cluj), 1937, nr. 11, 12.
30. NOSAL M. A., NOSAL I. M. — Lekarstvennie rastenia i sposobî ih primenenia v narode, Gosmedizdat, Kiev, 1959.
31. OSIANDER J. — Volksarzneimittel und einfache, nicht pharmazeutische Arzneimittel, ed. a 6-a, Ed. Meyer, Hannover, 1862.
32. PANȚU Z. C. — Plantele cunoscute de poporul român, ed. a II-a, Ed. școalelor, București, 1929.
33. PÁPAI PÁRIZ F. — Pax Corporis, Cluj, 1774.
34. POPESCU M. — Galenoterapia (vindecarea bolilor prin ierburi), București, 1943.
35. RÁCZ G. — *Farmacia (Buc.)*, 1960, nr. 8, p. 97.
36. RÁCZ G., LÁZÁR-SZINI CAROLINA — *Rev. med. (Tîrgu Mureș)*, 1964, nr. 10, p. 345.
37. RÁCZ-KOTILLA ELISABETA, FAZAKAS B. — *Rev. med., Tîrgu Mureș*, 1964, nr. 16, p. 187.
38. SAMARIAN POMPEI P. — Medicina și farmacia în trecutul românesc, vol. I, (1382—1779), Tipografia modernă, Călărași-Ialomița, 1936.
39. SPIELMANN J., RÁCZ G. — *Rev. Med.*, 1965, nr. 11, p. 221.
40. STANCIU V. — Comparație între întrebuințarea populară și cea oficinală a cîtorva plante folosite în medicina populară românească, teză, Universitatea din Cluj, 1933.
41. STEINEGGER F., HAENSEL R. — Lehrbuch der allgemeinen Pharmakognosie, Ed. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1963.
42. VOICULESCU V. — Toate leacurile la îndemînă, Cartea satului, 1946.

Articol intrat în redacție la 16.III.1966.

Indicele de clasificare : 615.733 : 615.89

FARMACIA
vol. XIV, nr. 10, anul 1966

Studii în vederea elaborării unor noi unguente de protecţie hidrofobe

V. CIOCĂNELEA, AURELIA RUB-SAIDAC, OTILIA BUGNARIU, ADRIANA POPOVICI, VIORICA FILIPAŞ, I. CĂPUŞAN, CORNELIA POP-SLEAM, ANTONINA STERN, A. TEODOR

Lucrare efectuată la Catedra de Farmacie galenică I.M.F., Cluj

Într-o lucrare anterioară (7), am făcut un studiu în vederea elaborării unor unguente de protecţie hidrofile, care s-au dovedit a avea nete calităţi de barieră pentru o serie de solvenţi organici folosiţi în special în industria de mobilă.

Studiul de faţă se ocupă cu elaborarea şi experimentarea unor noi unguente de protecţie, capabile să formeze pelicule hidrofobe.

În ultimii ani, în literatura de specialitate din ţară şi din străinătate au apărut o serie de de lucrări cu privire la unguentele-barieră hidrofobe (1, 2, 3, 6, 7, 8, 11, 17, 18, 19, 20, 21, 22) ; majoritatea, însă, folosesc, pentru acest scop, siliconele, care, deşi au deosebite calităţi hidrofobe, prezintă dezavantajul de a fi greu accesibile, fiind produse de import, scumpe, chiar în ţările unde se produc.

Pe lîngă respectarea condiţiilor pe care trebuie să le îndeplinească un bun unguent protector, pe noi ne-a preocupat folosirea de materii prime uşor accesibile, care, bineînţeles să prezinte, în afară de caracterul esenţial filmogen hidrofob, şi o serie de alte caracteristici avantajoase : consistenţă, aderenţă, uşurinţă la îndepărtare, bună toleranţă etc.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Pentru elaborarea formulelor şi a tehnologiei de preparare, am folosit trei categorii de materii prime hidrofobe :

1. săpunuri insolubile în apă ;
2. materii grase hidrofobe ;
3. macromolecule filmogene hidrofobe.

Dintre săpunurile insolubile în apă, am folosit săpunul de morfolină, asociat cu grăsimi şi ceruri ; dintre macromolecule : polivinilacetat, poli-

etilenă, metacrilat de metil, vinil-butil-eter, denumit și balsam Shostakovsky și polibutadienă, toate, în asociere cu diverși plastifianți, cu hidrocarburi-geluri, acizi grași, surfactanți, emulgatori etc. Paralel cu tatonările în vederea elaborării formulelor de preparare, am elaborat și executat teste de laborator cu privire la aprecierea capacității de barieră hidrofobă a fiecărei materii prime, cu scopul de a evita, pe cît posibil, formulări empirice. Practic, am putut să constatăm că substanțele care au proprietatea de a emulsiona apă, scad hidrofobia preparatelor ; din acest motiv am fost nevoiți a renunța la formulele care nu s-au putut realiza fără adaos de emulgatori sau surfactanți, cu toate că în literatură am întîlni formule în care aceștia erau asociați. Indiferent de valoarea HLB, acești agenți intervin în mod negativ asupra continuității filmului hidrofob, ba mai mult, s-a putut constata că surfactanții favorizează, în cazul unguentelor protectoare, pătrunderea toxicelor și deci conferă un efect acantoidic. De aceeași părere este, de altfel, și K. Münzel (1), care semnalează că emulgatorii se conturbă reciproc în formarea filmelor, comportîndu-se pasiv, motiv pentru care pot fi omiși. În consecință, am urmărit ca unguentele realizate de noi să nu permită apei să traverseze sau să se etaleze pe film, ci să se împrăștie sub formă de picături, care să se îndepărteze la simpla scuturare a mîinii. Pentru aceasta, coeficientul de repartiție al apei în materiile prime și ajutătoare, trebuie să fie, pe cît posibil, nul, spre a putea evita transportul agenților nocivi, iritanți, solubili în apă. Rothman (citat de 12) arată că substanțele lipidice pătrund fără greutate prin bariera lipidică naturală din stratul corneean, care reglează, totodată, și transportul apei prin piele ; de acea am evitat asocierea de lipogeluri, cum de altfel și practic am putut să constatăm, fapt care confirmă părerile emise de autorul citat.

Dintre toate formulele elaborate, pe baza considerațiilor enunțate, cel mai bine au corespuns cele în care am asociat :

I. ceara cu geluri de hidrocarburi și acid stearic ;

II. vinil-butil-eter cu geluri de hidrocarburi și acid stearic ;

III. polibutadienă (30 000) cu geluri de hidrocarburi, săpun insolubil în apă.

Formula I

Ceară	15 g
Parafină	15 g
Vaselină	40 g
Oleu de parafină	25 g
Acid stearic	5 g

Formula II

Ceară	15 g
Parafină	15 g
Vaselină	40 g
Oleu de parafină	25 g
Acid stearic	5 g
Vinil-butil-eter (balsam Shostakovsky)	25 g

Formula III

Polibutadienă (30 000—40 000)	10 g
Stearat de zinc	10 g
Vaselină	20 g
Apă distilată	30 g

DISCUȚIA FORMULELOR

Am arătat anterior o serie de considerații legate de mecanismul farmacodinamic, de care s-a ținut seama în elaborarea formulelor, și am arătat că paralel cu realizarea preparatelor am executat teste de laborator în vederea aprecierii hidrofobiei. Motivele care ne-au determinat ca dintre numeroasele materii prime propuse să alegem pe cele mai adecvate, din toate punctele de vedere, au la bază și o serie de alte considerații teoretice și practice.

Interesul acordat de unele studii (37) asupra grăsimii ceroase uropigiene a palmipedelor, produs natural, care acoperă penajul păsărilor acvatice și care constituie o peliculă hidrofobă, a orientat industria unor țări cu tradiție în cosmetică spre sinteze ale esterilor grași de consistență ceroasă. Aceasta ne-a suscitat și nouă interesul spre folosirea unui produs asemănător, al cărui film hidrofob s-a evidențiat în primul rînd, printr-o dermofilie excepțională, exercitînd asupra pielii o acțiune deosebit de binefăcătoare. Analogia compoziției chimice a acestor produși cu aceea a cerei de albine ne-a determinat s-o asociem în formulele noastre. Pe lîngă amestecul complex de alcooli grași superiori esterificați cu acizi grași, alcooli și acizi grași superiori liberi, hidrocarburi și materii colorante, ceara mai conține și un produs de secreție din mandibulele albinelor, care îi conferă o bună plasticitate. Manheim (27) relevă în plus, încă o calitate importantă a cerei de albine, aceea de a nu împiedica transpirația pielii, fapt deosebit de important pentru un unguent de protecție care trebuie să acopere pielea în decursul celor 8 ore de lucru.

Dintre macromolecule, cele mai bune rezultate s-au înregistrat cu cele care au avut un grad de polimerizare mai mic ; am abandonat macromoleculele cu grad înalt de polimerizare, deoarece am întîmpinat greutăți în găsirea unui plastifiant convenabil, care să aibă apoi afinități cu restul ingredientelor asociate.

Vinil-butil-eterul, balsam Shostakovsky sau Vynilinum, este un polimer cu greutate moleculară în jur de 2 000, un lichid dens, vîscos, galben deschis, insolubil în apă ; prezintă nete calități hidrofobe, avînd, totodată, marcate proprietăți dermatologice, bactericide, cicatrizante, analgezice. Este tipizat de industria sovietică de medicamente, cu indicația majoră în tratamentul ulcerelor gastroduodenale, dînd bune rezultate și în unele boli de piele sau mucoase, cauzate de stafilo- și streptococi, impetigo, eroziuni, carbuncule deschise, arsuri, în asociere cu uleiuri vegetale, sau minerale, sau cu alte baze în unguente. În asociere cu ingredientele din formula II a furnizat un bun unguent hidrofob.

Un alt polimer folosit de noi a fost polibutadiena, cu greutate moleculară cuprinsă între 30 000 și 40 000 : $(CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2)_n$, preparată la Institutul Petrochim, Ploiești. Proprietățile ei, relevate și de Crouch (9), corespund furnizării de preparate capabile să formeze pelicule filmogene hidrofobe. Cea mai interesantă proprietate a acestui polimer este aceea de a se usca oxidativ la aer, formînd un film protector.

În general, toate produsele asociate în formule sînt accesibile și corespund — prin proprietățile lor — scopului urmărit de noi.

Controlul calității preparatelor a constat în probe și teste de laborator și clinice, urmînd, în continuare, să se treacă la verificarea eficacității lor în producție.

În controlul de laborator s-au executat diferite probe *in vitro,* care ne-au furnizat date cu privire la aprecierea calității unguentelor în general : omogenitate, consistență, pH, punct de picurare, capacitate de întindere, care pot fi urmărite în tabelul I.

Din tabelul I se constată că toate trei unguentele au o bună omogenitate și consistență ; în ceea ce privește capacitatea de întindere se observă că pentru unguentele I și II ea rămîne în limite destul de restrînse, pe cînd pentru unguentul III prezintă valori considerabil mai mari, valori pe care le punem pe seama conținutului mare în apă a aces-

tui unguent și care îi conferă și o hidrofobie mai redusă. Toate unguentele prezintă hidrofobie, unghiul de udare fiind mai mare de 90°, în special la unguentele I și II ; pH este corespunzător, ușor acid.

Tabelul I

Unguente protectoare hidrofobe	Omogenitate	Consistență	Capacitate de întindere în mm^2				Hidrofobia (unghi de udare)	pH	Punct de picurare
			S_1 = 70 g	S_2 = 100 g	S_3 = 20 g	S_4 = 500 g			
Unguentul I	+++	+++	19,6	78,5	78,5	240,4	90°	6,6	57°
Unguentul II	+++	++	44,1	176,6	240,4	314,0	90°	6,6	45°
Unguentul III	+++	++	314,0	593,6	706,5	1 072,4	90°	6,7	46°

TESTE DE HIDROFOBIE

Pentru aprecierea calității hidrofobe a unguentelor, s-au executat diferite teste descrise în literatură, unele dintre ele modificate și adaptate.

S-a determinat unghiul de udare pentru cele trei unguente ; pentru această probă, unguentul se întinde în strat subțire pe o placă de sticlă, pe o hîrtie de filtru sau chiar pe mînă. Acest strat se umectează cu apă sau cu o soluție apoasă de albastru de metilen 0,04 % ; se constată că apa se menține sub formă de picături sferice, neetalîndu-se pe suprafața unsă și nefăcînd priză cu filmul de unguent. O ușoară diferențiere a prezentat-o unguentul III, la care picătura s-a modificat printr-o ușoară etalare. S-a mai constatat că soluția colorată de albastru de metilen nu a traversat hîrtia de filtru unsă, ceea ce demonstrează buna hidrofobie a unguentelor.

O altă probă care demonstrează, de asemenea, hidrofobia preparatelor a constat în îmbibarea unor benzi de hîrtie de filtru în unguent topit și apoi introducerea lor, pe o distanță de 1 cm, într-o soluție apoasă de albastru de metilen 0,25 %. S-a observat că benzile corespunzătoare unguentului I și II nu s-au lăsat udate, iar banda cu unguentul III s-a colorat discret.

Într-o altă probă am folosit rondele de pînză unse cu unguent hidrofob și hidrofil, pe care le-am suspendat la suprafața apei într-un pahar Berzelius. Rondelele unse cu unguente hidrofobe nici după 48 de ore nu au căzut la fundul vasului, pe cînd cele unse cu unguent hidrofil, au căzut după 12 minute ; rondela care nu a fost unsă a căzut la fundul vasului în cîteva secunde.

S-a executat și o probă cu gel de agar-agar, cu conținut de clorură ferică pus în vase mici cilindrice. Peste gel se etalează în strat subțire, uniform și continuu, unguentul hidrofob, iar deasupra acestui strat se adaugă o soluție apoasă de salicilat de sodiu. S-a constatat că, în comparație cu unguentele hidrofile, la probele executate cu unguentele hidrofobe, nu a avut loc reacția de culoare.

Pentru a ne apropia mai mult de condițiile normale ale pielii, s-a executat un test de colorare a pielii, pe partea dorsală a mîinii. Pe o porțiune delimitată se unge cu unguent hidrofob, peste care se aplică o

hîrtie de filtru înmuiată într-o soluţie de albastru de metilen 0,25%. Se bandajează braţul mai întîi cu o foaie de polietilenă, apoi cu tifon, iar după 2—3 ore se observă intensitatea colorării pielii faţă de un martor. Intensitatea colorării petelor concordă cu determinările de laborator: unguentele I, II şi apoi III; şi persistenţa petelor la spălare este aceeaşi, martorul rămînînd 1—3 zile imprimat pe piele. Dispar foarte uşor urmele discrete ale unguentelor I şi II şi mai greu cea a unguentului III, fapt explicabil prin conţinutul său de apă.

Deşi toate aceste probe şi teste sînt concludente, am considerat că nu ne dau aprecieri destul de obiective, astfel că s-a impus necesitatea unei verificări clinice. Preparatele au fost experimentate, în privinţa toleranţei cutanate, în Clinica de dermatologie din Cluj, pe un număr de 20 de bolnavi care sufereau de eczemă cronică, în puseu acut, eczemă varicoasă şi neurodermită, fiind aplicate, atît pe suprafeţele afectate, cît şi pe cele sănătoase. Toate cele trei unguente au fost bine tolerate de suprafaţa cutanată, lipsită de leziuni patologice. Pe suprafeţele afectate, formulele I şi III au fost mai puţin tolerate; spre deosebire de acestea, formula II, preparată cu balsam Shostakovsky, nu numai că s-a dovedit bine tolerată de pielea sănătoasă, dar a fost suportată în condiţii foarte bune şi de pielea bolnavă, fiind apreciat chiar ca un unguent terapeutic.

CONCLUZII

1. S-a făcut un studiu în vederea elaborării unor unguente protectoare hidrofobe.

2. S-au elaborat trei formule de preparare, în urma trierii şi alegerii celor mai adecvate materii prime, după diferite criterii, care au fost expuse. S-a preparat un unguent pe bază de ceară, geluri de hidrocarburi şi acid stearic, altul cu adaos de polimer de vinil-butil-eter, iar al treilea pe bază de polibutadienă.

3. Paralel cu elaborarea şi tehnologia de preparare, s-au elaborat şi executat o serie de teste, care demonstrează buna lor hidrofobie.

4. Unguentele, supuse unui control clinic, au demonstrat o bună toleranţă cutanată, relevîndu-se calităţile deosebite ale unguentului II, cu balsam Shostakovsky.

BIBLIOGRAFIE

1. MÜNZEL K., BÜCHI, SCHULTZ — Galenisches Praktikum, Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1959, p. 636.
2. MELICHAR M. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 3, p. 181.
3. SZÜTZ OTTONE — *Gyógyszerészet*, 1960, nr. 12, p. 1.
4. WURSTER D. E., DEMPSKI R. E. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 4, p. 193.
5. ARON-BRUNETIERE R., ARON CL. — *Presse méd.*, 1962, vol. 70, nr. 30, p. 1 507.
6. POPESCU C., BRĂILEANU CL., STĂNESCU V., MĂRĂŞOIU GH. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 4, p. 225.
7. RUB-SAIDAC A., BUGNARIU O., POPOVICI A., FILIPAS V., CIOCĂNELEA V. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 4, p. 217.

8. LONGHIN S. și colab. — *Rev. Sanitară militară*, 1965, nr. 4, p. 591.
9. CROUCH — *Ind. Engineering Chemistry*, 1965, p. 1 091.
10. GUILLOT, VALETTE — *Recherches, Rhone-Poulenc*, 1956, vol. VI, p. 40.
11. GUILLOT, VALETTE — *Recherches, Rhone-Poulenc*, 1956, vol. XII.
12. MARTIN BARR — *J. Pharm. Sci.*, 1962, nr. 5, p. 395.
13. LUECK L. M., WURSTER D. E., HIGUCKI T., LEMBERGER A. P., BUSSE L. W. — *J. Amer. med. Ass.*, 1957, p. 694.
14. PRACI — *Apt. Delo*, 1964, nr. 1.
15. GRIADUNOVA — *Apt. Delo*, 1959, nr. 4, p. 56.
16. GRIADUNOVA — *Ap. Delo*, 1959, nr. 6, p. 18.
17. MILLTON, LESSER — *Gyógyszerészet*, 1954, p. 172.
18. OSBORNE G. F. și colab. — *J. Soc. Cosm. Chem.*, 1961, nr. 5, p. 271.
19. * * * — *Parfumerie, Cosmétique, Savons*, 1960, august, p. 348.
20. FINGER, LEMBERGER, WURSTER — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1960, nr. 9, p. 565.
21. DUMITRESCU N. N. — *Rev. Chimie*, 1963, nr. 8, p. 480.
22. DUMITRESCU N. N. — *Rev. Chimie*, 1964, nr. 4.
23. GLUZMAN M., BASURA G. — *Apt. Delo*, 1964, nr. 3, p. 9—14.
24. GLUZMAN M., BASURA G. — *Apt. Delo*, 1964, nr. 4, p. 20—26.
25. SZÜCSNÉ CSASARNÉ E. — *Börgyögy. vener. Szle.*, 1963, nr. 2, p. 1 957.
26. ROVESTI P. — *Parfumerie, Cosmétique, Savons*, 1964, nr. 10, p. 430.
27. MANHEIM — *Parfumerie, Cosmétique, Savons*, 1960, nr. 4, p. 175.
28. SAVOPOL E. — *Farmacia* (Buc.), 1961, nr. 2, p. 111.
29. FÜLER W., MÜNZEL — *Pharm. Acta helv.*, 1959, nr. 8—9, p. 345.
30. POPESCU C. și colab. — *Farmacia* (Buc.), 1961, nr. 9, p. 529.
31. FEBVRE P., DERIJEAN CH., COUDERT R. — *Ann. Pharm. franç.*, 1961, nr. 6, p. 442.
32. ANDREI T. — *Revista de chimie*, 1963, nr. 6, p. 328.
33. ELLÖX E., PASGAY — *Pharmazie*, 1962, nr. 7, p. 405.
34. * * * — Remington's Practice of Pharmacy, 1956.
35. GSTIRNER F. — Grundstoffe und Verfahren der Artzneibereithung, Stuttgart, 1960.
36. * * * — Farmacopea U.R.S.S. IX.
37. NOWAK C. A. — *Parfumerie, Cosmétique, Savons*, 1962, p. 559.

Articol intrat în redacție la 1.III.1966.

Indicele de clasificare : 615.415.7 : 613.6

RÉSUMÉ

V. Ciocănelea, Aurelia Rub-Saidac, Otilia Bugnariu, Adriana Popovici, Viorica Filipaș, I. Căpușan, Cornelia Pop-Sleam, Antonina Stern, A. Teodor — ETUDES EN VUE DE L'ÉLABORATION DE NOUVEAUX ONGUENTS DE PROTECTION HYDROPHOBES

En s'appuyant sur des appréciations théoriques, vérifiées pratiquement au moyen d'une série d'épreuves de laboratoire, les auteurs ont étudié les qualités filmogènes hydrophobes de quelques matières premières pour onguents. On a élaboré trois formules d'onguents hydrophobes. Les meilleurs résultats ont été enre-

gistrés avec les onguents contenant : 1. de la cire, avec des gels d'hydrocarbures et d'acide stéarique ; 2) du vinyl-butyl-éther, avec des gels d'hydrocarbures et d'acide stéarique ; 3) du polybutadiène (30000) avec des gels d'hydrocarbures et de stéarate de zinc. Ces onguents vérifiés par une série d'épreuves de laboratoire et dans la clinique, se sont avérés posseder de nettes qualités de protection hydrophobe. L'onguent no. 2 avec du Balsame Shostakovsky a donné les meilleurs résultats aussi au point de vue clinique. Pour cette raison on est passé à son expérimentation dans des entreprises avec des noxes chimiques, ayant l'eau comme solvant.

ZUSAMMENFASSUNG

V. Ciocănelea, Aurelia Rub-Saidac, Otilia Bugnariu, Adriana Popovici, Viorica Filipaş, I. Căpuşan, Cornelia Pop-Sleam, Antonina Stern, A. Teodor — STUDIEN ZUR ERABEITUNG NEUER WASSERUNDURCHLÄSSIGER SCHUTZSALBEN

Auf Grund theoretischer, von Verff. praktisch mit Hilfe einer Reihe von Labortests überprüften gewisser Salbenrohstoffe erprobt. Drei Formeln hydrophober Salben wurden aufgestellt. Die besten Ergebnisse erzielte man mit den Salben, die sich zusammensetzen aus : I) Wachs, Kohlenwasserstoffgele und Stearinsäure ; II) Vinyl-Buthyl-Äther, Kohlenwasserstoffgele und Stearinsäure. III) Polybutadiene (30.000), Kohlenwasserstoffgele und Zinkstearat. Diese durch eine Reihe von Labortests und in der Klinik erprobten Salben erwiesen sich als Träger deutlicher hydrophober Schutzeigenschaften. Die Salbe II ergab zusammen mit Balsam Schostakowsky von klinischen Gesichtspunkt die besten Resultate. Aus diesem Grunde ging man ihrer probeweisen Anwendung in Betrieben mit chemischen Noxen über, deren Lösungsmittel Wasser ist.

SUMMARY

V. Ciocănelea, Aurelia Rub-Saidac, Otilia Bugnariu, Adriana Popovici, Viorica Filipaş, I. Căpuşan, Cornelia Pop-Sleam, Antonina Stern, A. Teodor — STUDY IN VIEW OF THE PREPARATION OF NEW PROTECTIVE HYDROPHOBE ONGUENTS

The authors, based on theoretical estimation, subsequently verified by them through a series of laboratory testings, investigated the capacity for hydrophobic film generation of various materials employed for the obtention of onguents.

Three new formula for hydrophobic onguents have been elaborated.

The best results have been obtained with onguents containing :

I) wax, carbohydrate gels and stearic acid, II) vynile-butyl-ether, carbohydrate gels and stearic acid, III) polybutadiene (300.000), carbo-hydrate gels and zu stearate. These onguents verified by a series of clinical and laboratory testings showed satisfactory hydrophobic protective qualities. The nr. II onguent, associated to Shostakovsky balm had the best results, also from the clinical viewpoint. That is why it has been choosed for industrial experimentation in those industries with chemical noxes where water is the main solvent employed.

РЕЗЮМЕ

В. Чокэнеля, Аурелия Руб-Сайдак, Отилия Буднариу, Адриана Попович, Виорика Филипаш, И. Кэпушан, Корнелия Поп-Слеам, Антонина Штерн, А. Теодор— ИССЛЕДОВАНИЯ В ЦЕЛЯХ ПОЛУЧЕНИЯ НОВЫХ ЗАЩИТНЫХ ГИДРОФОБНЫХ МАЗЕЙ

На основании теоретических соображений, проверенных, практически авторами при помощи ряда лабораторных проб, были исследованы гидрофобные фильмогенные качества сырья, используемого для приготовления мазей. Были разработаны 3 формулы для приготовления гидрофобных мазей. Найлучшие результаты были получены при применении мазей, содержащих: 1 — воск в сочетании с гелями углеводородов

и стеариновой кислотой; II — винилбутилэфир в сочетании с гелями углеводородов стеариновой кислотой; III — полибутадиен (30 000) с гелями углеводородов и стеаратом цинка.

Эти мази, проверенные при помощи ряда лабораторных проб, а также и в клинике, оказались обладающими выраженными защитными гидрофобными качествами.

Мазь II, содержащая бальзам Шостаковского, дала наилучшие результаты с клинической точки зрения и, поэтому, в настоящее время эта мазь экспериментируется на предприятиях с химическими, растворяющимися в воде вредностями.

FARMACIA
vol. XIV, nr. 10, anul 1966

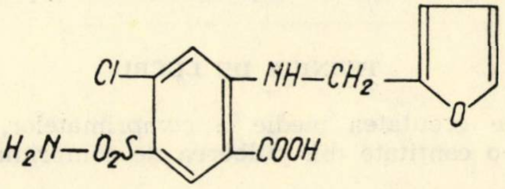
Contribuții la studiul determinării cantitative a produsului Lasix din comprimate

H. BERAL, MARIA PRODESCU

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

Produsul Lasix este un salidiuretic puternic, indicat în ascite, edeme renale, pulmonare, cerebrale, edeme din sarcină.

Din punct de vedere chimic, este : acidul 4-cloro-N-(2′-furil metil)-5-sulfamoil antranilic, cu următoarea formulă de structură :



Greutatea moleculară : 330,75

Produsul se mai întîlnește sub denumirea de Fursemida, Furosemide, Frusemide ; este oarecum înrudit cu diureticele tiazidice, dar reprezintă un nou tip de sulfonamidă substituită. Diferă de compușii benzotiazidici prin înlocuirea grupării tiadiazinice cu gruparea furfurilică legată la azotul aminic. Aceste schimbări de structură chimică sînt legate de schimbare în activitatea farmacoterapeutică (1).

Lasixul se prezintă sub forma unei pulberi cristaline, albe sau aproape albe. Punctul de topire este 205°, cu descompunere. Este ușor solubil în acetonă, dimetilformamidă, alcalii diluate, foarte greu solubil în cloroform și apă.

Firma „Hoechst“ produce acest medicament sub forma de comprimate ce conțin 40 mg substanță activă pe comprimat și soluție injectabilă, avînd 20 mg pe fiolă.

Pentru dozarea substanței ca atare literatura de specialitate citează metoda spectrofotometrică (2), care recomandă citirea extincției soluției alcaline la 271 mμ ; metoda colorimetrică (2), care se bazează pe reacția

de diazotare a aminei aromatice, după o prealabilă fierbere cu acid clorhidric, cînd produsul se scindează, eliberînd funcţia amină primară, metoda fluorometrică, care se bazează pe fluorescenţa ce o dă produsul dizolvat în acid clorhidric diluat (2), dar nu se preconizează dozarea produsului din forme farmaceutice.

În lucrarea de faţă, ne propunem să stabilim un procedeu de dozare pentru produsul Lasix din comprimate, procedeu care să prezinte specificitate şi să fie la îndemîna oricărui laborator de control.

PRINCIPIUL METODEI

Pornind de la considerentul că în molecula Lasixului există gruparea carboxilică, ne-am folosit de proprietăţile acide ale acesteia, pentru a putea doza produsul alcalimetric. Am folosit ca soluţie titrată hidroxidul de sodiu 0,1 n şi 0,01 n, iar ca mediu de titrare, acetona, ţinînd seama de solubilitatea produsului în acest solvent.

Făcînd o serie de titrări la diverşi indicatori, ne-am oprit asupra indicatorului purpuriu de bromcrezol, obţinînd cu acesta un viraj net de la galben la violet, atît pentru soluţie decinormală, cît şi pentru cea centinormală.

Reactivi folosiţi :

Hidroxid de sodiu 0,1 n
Hidroxid de sodiu 0,01 n
Acetona.

Purpuriu de brom crezol : 0,1 g purpuriu de brom crezol se dizolvă în 20 ml alcool 90 % la cald, iar după răcire se completează cu apă pînă la 100 ml.

TEHNICA DE LUCRU

Se stabileşte greutatea medie a comprimatelor, se cîntăreşte la balanţa analitică o cantitate din pulberea de comprimate echivalentă la

Tabelul 1

Rezultatele obţinute la dozarea Lasix-ului

Nr. crt.	Cu soluţie 0,1 n			Cu soluţie 0,01 n		
	Cantitatea de pulbere comprimată luată în lucru (g)	Cantitatea de principii active găsită (g/comprimat)	Eroare faţă de medie	Cantitatea de pulbere comprimată luată în lucru (g)	Cantitatea de principii active găsită (g/comprimat)	Eroare faţă de medie
1	0,160 1	0,040 3	−0,000 1	0,173 2	0,040 6	+0,000 2
2	0,160 1	0,040 0	−0,000 4	0,159 5	0,040 6	+0,000 2
3	0,161 8	0,040 5	+0,000 1	0,193 4	0,040 4	0,000 0
4	0,157 8	0,040 8	+0,000 4	0.759 3	0,040 4	0,000 0
5	0,284 1	0,040 3	−0,000 1	0,194 9	0,040 4	0,000 0
6	0,172 1	0,040 3	−0,000 1	0,220 2	0,040 4	0,000 0
7	0,182 3	0,040 1	−0,000 3	0,229 2	0,040 3	−0,000 1
8	0,159 4	0,040 8	+0,000 4	0,223 0	0,040 4	0,000 0
9	0,195 4	0,040 7	+0,000 3	0,178 5	0,040 5	+0,000 1
10	0,185 6	0,040 4	0,000 0	0,160 3	0,040 5	+0,000 1
	Greutatea medie = 0,160 8 A = 0,040 4 ± 0,000 20			Greutatea medie = 0,160 2 A = 0,0404 ± 0,000 07		

0,04 g substanţă activă, se aduce într-un flacon de titrare cu 25 ml acetonă neutralizată în prealabil în prezenţa purpuriului de bromcrezol cu hidroxid de sodiu centinormal. Se încălzeşte pe baia de apă la fierbere, timp de 1 minut, se răceşte şi se titrează cu hidroxidul de sodiu decinormal la microbiuretă sau cu hidroxid de sodiu centinormal pînă la virajul indicatorului de la galben la violet.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 n corespunde la 0,03307 g $C_{12}H_{11}O_5N_2Cl$.

1 ml hidroxid de sodiu 0,01 n corespunde la 0,003307 g $C_{12}H_{11}O_5N_2Cl$

Rezultatele obţinute sînt redate în tabelul I.

DISCUŢII

Întrucît produsul este recent introdus în terapeutică, literatura de specialitate este destul de săracă în metodologia de control.

Pentru dozare ne-am orientat după formula de structură şi după unele date culese din literatura de specialitate.

O primă experimentare a fost dozarea clorului după distrugerea substanţei organice la bomba Parr cu Na_2O_2, obţinînd rezultate bune ; raportate pe greutatea medie a unui comprimat s-a obţinut 0,0402 g.

Formula de structură arată prezenţa unei grupări carboxilice, care imprimă moleculei un caracter acid, avînd constanta de disociere $8,0 \times 10^{-4}$ (2) apropiată de aceea a acidului citric, care este $8,6 \times 10^{-4}$.

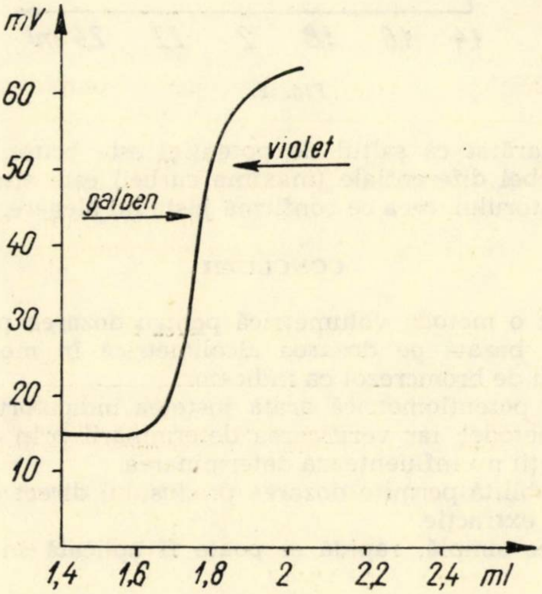


Fig. 1.

Aceasta ne-a sugerat ideea de a experimenta o dozare alcalimetrică, însă produsul fiind insolubil în apă am încercat solvenţi organici : alcool metilic, alcool etilic, dimetilformamidă, acetonă, cît şi amestecuri de solvenţi. Rezultatele cele mai bune s-au obţinut cu acetona, care permite dozarea chiar cu o soluţie de hidroxid de sodiu apoasă.

O problemă la fel de dificilă a fost alegerea indicatorului. Din toţi indicatorii folosiţi, rezultatele cele mai bune s-au obţinut cu purpuriu de bromcrezol, care virează în intervalul de pH de la 5,2—6,8.

Verificarea potenţiometrică efectuată cu potenţiometru Orion, cu electrozi de platină şi calomel, paralel cu urmărirea vizuală a virajului

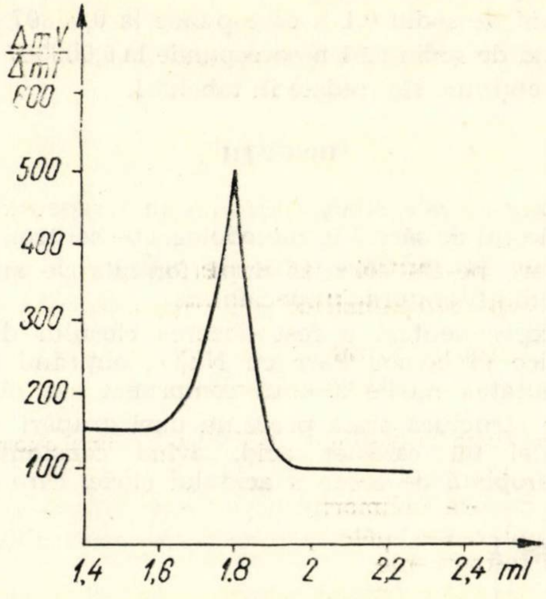


Fig. 2.

indicatorului, a arătat că saltul de potenţial este brusc, iar punctul de întoarcere al curbei diferenţiale (maxima curbei) este situat în domeniul de viraj al indicatorului, ceea ce confirmă justa lui alegere.

CONCLUZII

Am stabilit o metodă volumetrică pentru dozarea produsului Lasix din comprimate, bazată pe dozarea alcalimetrică în mediu de acetonă, folosind purpuriu de bromcrezol ca indicator.

Verificarea potenţiometrică arată justeţea indicatorului ales şi confirmă precizia metodei, iar verificarea determinării prin dozarea clorului arată că excipienţii nu influenţează determinarea.

Tehnica stabilită permite dozarea produsului direct din comprimate, fără o prealabilă extracţie.

Metoda este simplă, rapidă şi poate fi aplicată în orice laborator de control.

BIBLIOGRAFIE

HAJDU P., HÄUSSLER A. — *Artzneimittel Forsch.*, 1964, vol. 6, p. 709.

KLEINZELDER — *Dtsch. med. Wschr.*, 1965, vol. 88, nr. 35, p. 1 702 (1963).

Articol intrat în redacţie la 23.I.1966.

Indicele de clasificare : 615.761:545

FARMACIA
vol. XIV, nr. 10, anul 1966

Influența formei și mărimii cristalelor unor hormoni, asupra stabilității suspensiilor apoase parenterale (I)

ECATERINA POPA-BURCĂ, RODICA PĂIUȘAN, V. PILEA, LUDMILA DORIN, NATALIA ZAHARIA

Lucrare efectuată la Institutul de cercetări chimico-farmaceutice

Cercetările asupra polimorfismului unor substanțe medicamentoase din grupa hormonilor, destinate administrării parenterale, au devenit, în ultimul timp, foarte frecvente.

Caracteristicile fizico-chimice ale acestora, în ceea ce privește forma și mărimea cristalelor, influențează direct calitatea suspensiei și gradul de resorbție.

S-a experimentat obținerea unor cristale de formă și mărime corespunzătoare, pentru prepararea suspensiilor injectabile.

Procedeul a fost aplicat la acetatul de cortizon, acetatul de 4-clortestosteronă și acetat de dezoxicorticosteron, obținîndu-se rezultate pozitive în ceea ce privește stabilitatea suspensiilor.

Este cunoscută importanța stabilității fizice a medicamentelor, în cursul perioadei de valabilitate.

În cazul special al suspensiilor injectabile, stabilitatea fizică este asigurată prin obținerea de suspensii floculate, ușor redispersabile, care să nu sufere modificări apreciabile în timp, în ceea ce privește distribuția mărimii particulelor și a formei lor, precum și acțiunea fiziologică.

În suspensiile apoase, există o tendință de creștere a cristalelor și de formare a unui sediment cimentat, care se datorește în special prezenței unor particule într-o stare energetică superioară formei stabile, precum și fenomenelor de dizolvare și recristalizare ce au loc în suspensie, în cursul perioadei de valabilitate.

De aceea, la folosirea substanței de suspendat, se va alege forma cristalină cea mai stabilă, în limite restrînse ale mărimii cristalelor.

Este cunoscut faptul că anumite substanțe pot exista în mai multe forme cristaline, dependent de condițiile în care are loc cristalizarea ; de asemenea, formele cristaline pot trece din una în alta.

Unii autori (1), care au studiat acetatul de cortizon din punctul de vedere al structurii cristaline, au ajuns la concluzia că din 5 forme cris-

taline posibile, obținute prin dizolvare și recristalizare din diferiți solvenți organici, una singură este stabilă în mediu apos.

Folosirea unei forme cristaline, alta decît cea stabilă în mediu apos, are ca rezultat aglomerarea și cimentarea puternică a sedimentului, datorită trecerii cristalelor în forma stabilă.

Alți autori (2), care s-au ocupat, de asemenea, de posibilitățile de obținere a unor cristale stabile de acetat de cortizon, în urma experimentărilor făcute, au ajuns la concluzia că există un amestec de 2 forme cristaline A și B, dintre care forma B este interconversibilă în cristale stabile, aciculare.

Studiile noastre au fost efectuate asupra acetatului de 4-clor-testosteron, acetatului de cortizon și acetatului de dezoxicorticosteron.

Experimentările au constat din prepararea unor cristale de formă și mărime care să asigure stabilitatea fizică a suspensiilor, în timp.

Pentru prepararea suspensiilor cu substanță adusă la forma cristalină dorită, s-au folosit diferite sisteme dispersante, a căror densitate și vîscozitate au fost variate.

Suspensiile au fost verificate din punctul de vedere al stabilității fizice, prin diverse metode de control și îmbătrînire accelerată.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Pentru obținerea de cristale de mărime și formă corespunzătoare, s-a folosit metoda dizolvării într-un solvent organic miscibil cu apa și recristalizare din mediu apos.

S-au efectuat o serie de probe de tatonare, pentru determinarea condițiilor de recristalizare, stabilindu-se, pentru fiecare substanță, parametri ficși :

— cantitatea și temperatura solventului folosit pentru solubilizarea substanței ;

— cantitatea și temperatura apei folosită pentru recristalizare ;

— viteza de agitare și de curgere.

La acetatul de 4-clor-testosteron, ale cărui cristale erau de dimensiuni cuprinse între 200 și 300 μ, pentru obținerea de cristale conforme, s-au stabilit următorii parametrii ficși :

— solvent : acetonă 1 : 50 (g/v) ; temperatură 55 °;

— apă : 100 ml ; temperatură 30° ;

— viteza de agitare : 380 ture/min ;

— viteza de curgere : 45 ml/min.

Proba obținută în aceste condiții a fost reproductibilă, obținîndu-se, invariabil, cristale uniforme, de o mărime cuprinsă între 10 și 25 μ, de formă aciculară.

Pentru prepararea cristalelor conforme de acetat de cortizon, studiul s-a făcut pe 3 sorturi diferite de substanță (cristale de 100—300 μ) ; parametrii ficși stabiliți au fost diferiți în funcție de substanța cu care s-a lucrat.

1. solvent : metanol 1 : 30 (g/v) ; temperatură 55° ;
   apă : 100 ml ; temperatura 25° ;
   viteza de agitare : 380 ture/min ;
   viteza de curgere : 40 ml/min.

2. solvent : metanol 1 : 50 (g/v) ; temperatură 55° ;
apă : 140 ml ; temperatură 55° ;
viteza de agitare și
viteza de curgere au fost aceleași ca la proba 1.

3. solvent : metanol 1 : 30 (g/v) ; temperatură 55° ;
apă : 200 ml ; temperatură 10° ;
viteza de agitare și
viteza de curgere au fost aceleași.

S-au obținut cristale de 10—20 μ, uniforme, de forma prismatică ; probele au fost reproductibile în condițiile date.

Pentru acetatul de dezoxicorticosteron, parametri ficși stabiliți au fost :

— solvent : metanol 1 : 40 (g/v) ; temperatură 45° ;
— apă : 100 ml ; temperatură 27° ;
— viteza de agitare : 380 ture/min ;
— viteza de curgere : 15 ml/min.

S-au obținut cristale de 10—20 μ uniforme, aciculare.

Cu cristalele obținute, au fost preparate apoi suspensii apoase injectabile.

S-au folosit cîteva sisteme dispersante, cu vîscozitate și densitate diferite, în care coloizii hidrofili au fost : C.M.C. sodică, metilceluloză și polivinil-pirolidonă, iar ca agent activ de suprafață *Tween 80*.

Vîscozitatea mediilor dispersante a fost de cca. 10 cp.

Pentru alegerea celei mai bune formulări, suspensiile preparate au fost controlate din punctul de vedere al stabilității fizice în modul următor : flocularea a fost controlată cu manometru diferențial, redispersabilitatea și volumul sedimentului prin observație vizuală, iar distribuirea mărimii particulelor, forma și mărimea cristalelor, la microscop.

Pentru aprecierea stabilității în timp a suspensiilor, în ceea ce privește modificările formei și creșterii în timp a cristalelor, care ar putea să influențeze negativ aspectul și absorbția *in vivo*, suspensiile preparate au fost supuse șocurilor ciclice de temperatură (2 și 50°).

Probele preparate cu cristale de forma și mărimea indicată pentru fiecare substanță au corespuns verificărilor făcute din punctul de vedere al stabilității fizice și al resorbției.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

S-au preparat cristale de acetat de 4-clor-testosteron, acetat de cortizon și acetat de dezoxicorticosteron, folosind metoda dizolvării într-un solvent organic miscibil cu apa și recristalizare din mediu apos, cu care s-au preparat suspensii pentru administrare parenterală.

Cristalele de forma și mărimea obținute după parametrii indicați în partea experimentală au dat rezultate bune în ceea ce privește stabilitatea fizică a suspensiilor.

Sistemul de dispersare folosit la prepararea suspensiilor a fost diferit.

La acetat de 4-clor-testosteron și acetat de cortizon, cele mai bune rezultate s-au obținut folosind, în calitate de coloizi hidrofili, C.M.C. sodică și polivinil-pirolidona ; la acetatul de dezoxicorticosteron a fost necesar, pe lîngă coloidul hidrofil, și un agent activ de suprafață *(Tween 80)*.

Redispersarea s-a făcut cu ușurință la agitare ușoară. La controlul cu manometru diferențial, suspensiile au fost găsite floculate ; înălțimea sedimentului a ocupat un volum de cca. 50% și nu au avut loc : creșterea, schimbarea formei sau aglomerarea cristalelor.

La controlul distribuției mărimii cristalelor, 90% au fost găsite de 10—20 μ, 10% fiind cuprinse între 20 și 50 μ.

Controlul biologic a arătat o bună resorbție a suspensiilor.

Toate aceste preparate, supuse controlului fizic de stabilitate, cît și probelor de îmbătrînire accelerată au corespuns testelor de mai sus, la controlul periodic, efectuat timp de 2 ani.

BIBLIOGRAFIE

1. KALLOW R. K., KENNARD O. — Polymorphism of cortisone acetate. *J. Pharm Pharmacol.*, 1961, vol. 13, p. 723—726.
2. POLDERMAN J. — Suspensions in pharmaceutical Practice, *Boll. Chim. Farm.*, 1962, vol. 101, p. 105—121.
3. HIESTAND E. — Theory of coarse suspensions formulation, *J. Pharm. Sci.*, 1964, vol. 53, p. 1—22.
4. TINGSTOAD E. — Physical stability testing of pharmaceuticals — *J. Pharm Sci.*, 1964, vol. 53, p. 955—963.
5. MACEK TH. — Preparation of parenteral dispersions, *J. Pharm. Sci.*, 1963, vol. 52, p. 694—703.

Articol intrat în redacție la : 4.IV.1966.

Indicele de clasificare : 615.361—012

FARMACIA
vol. XIV, nr. 10, anul 1966

Contribuţii la dozarea PAS sodic în mediu neapos*

MARIA MIRESCU, D. MONCIU, TEODORINA POPESCU

Lucrare executată în Laboratorul pentru controlul medicamentului al Oraşului Bucureşti

În chimioterapia modernă a tuberculozei, PAS sodic este considerat ca cel mai important medicament auxiliar, fiind folosit în asociere cu streptomicina şi izoniazida.

Dată fiind întrebuinţarea sa atît de frecventă în terapeutică, s-a simţit necesară stabilirea de metode pentru determinarea cantitativă, cît mai exacte şi expeditive, care să poată fi aplicate, atît la produsul ca atare, cît şi la formele farmaceutice.

Pentru dozarea PAS sodic, farmacopeele şi literatura de specialitate prevăd numeroase metode: bromatometrică (1, 9); argentimetrică (7, 10, 11); iodometrică (8, 10); de transformare a PAS sodic în acid paraaminosalicilic; extragerea cu eter şi dozarea acidobazică a acidului paraaminosalicilic (3, 4); metoda de dozare a funcţiei aminice cu azotit de sodiu, punctul de echivalenţă determinîndu-se fie potenţiometric (2), fie folosind indicator extern (5, 6, 10).

Literatura de specialitate mai menţionează metoda de dozare a sodiului din PAS sodic, prin calcinare şi transformare în sulfat (10), metode colorimetrice şi spectrofotometrice (10).

Aceste metode sînt laborioase şi dau, în general, rezultate uşor mărite. O metodă de dozare mult mai rapidă este dozarea în mediul neapos.

Sensi şi Gallo (14) dozează PAS sodic, utilizînd ca solvent un amestec de acid acetic anhidru cu anhidridă acetică.

Selles şi Selles Flores utilizează ca indicator cristalul violet, iar punctul de echivalenţă îl determină potenţiometric (15).

Rink şi Lux utilizează ca solvent un amestec de acid acetic anhidru şi benzol, iar punctul de echivalenţă îl determină folosind un indicator mixt — verde briliant + cristal violet (16).

Gautier şi Pellerin întrebuinţează ca solvent acid acetic glacial, iar ca indicator metilviolet sau tropeolin OO, punctul de echivalenţă determinîndu-l potenţiometric (12).

Farmacopeea franceză ed. a VIII-a prevede dozarea sodiului din PAS sodic, utilizînd ca solvent acidul acetic glacial cu anhidridă acetică, ca indicator α-naftolbenzedina, iar ca reactiv de titrare acidul percloric 0,10 n.

Chatten dozează PAS sodic în mediu anhidru, luînd în lucru cantităţi foarte mici de substanţă (circa 0,05 g). El întrebuinţează ca solvent metanolul anhidru,

---

* Comunicare prezentată la U.S.S.M., Societatea de farmacie, Filiala Bucureşti, în şedinţa din 28.II.1966.

iar ca indicator albastrul de timol, care la punctul de echivalență virează de la galben la roz. Ca reactiv de titrare folosește o soluție de acid percloric 0,05 n în dioxan (12).

Din experimentările făcute de noi cu diferiți solvenți, am ajuns la concluzia că metanolul anhidru este cel mai indicat. În ceea ce privește indicatorul propus de Chatten, am observat că prin folosirea albastrului de timol (cu zona de viraj 1,2—2,8 în mediu apos) se obțin rezultate mărite, iar pentru observarea mai clară a virajului trebuie să se ia în lucru cantități foarte mici de PAS sodic.

Pentru a înlătura aceste inconveniente, am căutat să folosim un alt indicator. Din experiențele efectuate cu diferiți indicatori și amestecuri de indicatori, am obținut rezultate optime cu galbenul de metil — paradimetilaminoazobenzen — cu zona de viraj 2,9—4,0 în mediu apos, interval care ar corespunde mai exact pH pe care îl are acidul paraaminosalicilic rezultat la punctul de echivalență (13).

PRINCIPIUL METODEI

Metoda propusă de Chatten și îmbunătățită de noi se bazează pe principiul titrărilor în mediu neapos (17, 18) și constă în dozarea PAS sodic în mediu de alcool metilic anhidru cu o soluție titrată de acid percloric în dioxan, folosind ca indicator galbenul de metil în soluție metanolică.

Tehnica stabilită de noi ne-a permis să dozăm, atît substanța ca atare, cît și din unele forme farmaceutice (drajeuri).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Reactivi necesari :

— Soluție de acid percloric 0,1 n în dioxan (titrul stabilit pe piramidon).

— Alcool metilic anhidru.

— Soluție indicator galben de metil 0,50% în alcool metilic anhidru.

Determinările efectuate de noi s-au făcut cu PAS sodic — substanță și drajeuri, produse ale industriei noastre de medicamente.

TEHNICA DE LUCRU

Se cîntăresc la balanța analitică aproximativ 0,25 g PAS sodic și se introduc într-un vas de titrare de 100 ml. Separat se măsoară aproximativ 25 ml alcool metilic anhidru, se adaugă 10 picături soluție indicator galben de metil și se neutralizează cu acid percloric 0,1 n (aproximativ 0,05 ml) pînă la virajul culorii de la galben la portocaliu. Metanolul astfel neutralizat se toarnă peste PAS sodic din vasul de titrare, se agită pînă la dizolvare și se titrează cu acid percloric 0,1 n pînă la virajul indicatorului de la galben la portocaliu.

1 ml soluție $HClO_4$ 0,1 n corespunde la 0,021 116 g PAS sodic.

Rezultatele obținute sînt înscrise în tabelul I.

Tabelul I

Nr. crt.	Cantitatea: Luată în lucru (g)	Găsită (g)	Găsită (%)	Eroarea față de medie
1	0,140 5	0,139 8	99,50	−0,07
2	0,174 1	0,173 4	99,61	+0,04
3	0,189 3	0,188 3	99,48	−0,09
4	0,199 8	0,198 9	99,57	0,00
5	0,201,9	0,201 1	99,59	+0,02
6	0,239 4	0,238 3	99,55	−0,02
7	0,254 0	0,253 2	99,68	+0,11
8	0,263 5	0,262 4	99,57	0,00
9	0,264 3	0,263 2	99,59	+0,02
10	0,329 7	0,328 4	99,58	+0,01

M. = 99,57 $S_M = \pm 0{,}018$ S = ±0,056

$\alpha = 0{,}95$ $t_\alpha = 2.26$ A = 99,57±0,041

Experimentările noastre au arătat că această metodă poate fi folosită cu rezultate bune și la dozarea PAS sodic din drajeuri.

Determinările le-am făcut pe drajeuri de PAS sodic, fabricate de industria noastră de medicamente, drajeurile avînd un conținut de 0,41 g ± 0,025 g PAS sodic pe drajeu. Determinările s-au făcut pe pulberea de drajeuri ca atare, fără a se îndepărta inițial stratul drajeifiant.

Pentru dozarea PAS sodic din drajeuri, se procedează în felul următor :

Se cîntărește, la balanța analitică, o cantitate din drajeuri foarte fin pulverizate, echivalentă cu aproximativ 0,20 g PAS sodic substanță, se aduce într-un flacon Erlenmeyer de 100—150 ml și se agită 3—4 minute cu 15 ml metanol anhidru, după care se filtrează printr-un filtru cu pori largi într-un vas de titrare de 100—150 ml. Reziduul se spală de 3—4 ori cu cîte 5 ml metanol anhidru, care se filtrează prin același filtru. În soluția metanolică de PAS sodic astfel obținută, se adaugă 10 picături soluție indicator galben de metil și se titrează cu acid percloric 0,1 n în dioxan, pînă la virajul indicatorului de la galben la portocaliu.

Rezultatele obținute sînt înscrise în tabelul II.

Tabelul II

Nr. crt.	Cantitatea		Eroarea față de M
	Luată în lucru (g)	Găsită (PAS sodic g/drajeu)	
1	0,308 6	0,390 5	+0,000 3
2	0,277 7	0,391 9	−0,001 7
3	0,437 5	0,388 9	−0,001 3
4	0,415 3	0,389 0	−0,001 2
5	0,371 1	0,390 1	−0,000 1
6	0,514 5	0,390 4	+0,000 2
7	0,339 0	0,389 8	−0,000 4
8	0,438 7	0,391 7	+0,001 5
9	0,558 7	0,389 9	−0,000 3
10	0,299 8	0,390 1	−0,000 1

$M = 0{,}390\,2$ $S_M = \pm 0{,}000\,31$ $S = \pm 0{,}000\,98$

$\alpha = 0{,}95$ $t_\alpha = 2{,}26$ $A = 0{,}390\,2 \pm 0{,}000\,7$

Menționăm că determinarea se poate executa și fără a se îndepărta prin filtrare excipienții folosiți la drajeifiere, rezultatele fiind aceleași, dar virajul indicatorului la punctul de echivalență fiind mult mai net în soluția filtrată.

DISCUȚII

Comparînd rezultatele obținute de noi la dozarea PAS sodic în mediu neapos prin folosirea galbenului de metil ca indicator, cu rezultatele obținute prin alte metode, atît în mediul apos, cît și în cel neapos, am constatat că prin metoda folosită de noi se obțin rezultatele cele mai reproductibile.

Prin tehnica stabilită de noi, cantitățile de PAS sodic care se iau în lucru (0,20—0,30 g) sînt mult mai accesibile decît la metoda propusă de Chatten (0,05 g), eliminîndu-se, în felul acesta, erorile care ar putea surveni prin eventualele diluții.

În ceea ce privește dozarea PAS sodic din drajeuri, menționăm că se poate face direct din pulberea de drajeuri, nemaifiind necesară îndepărtarea stratului drajeifiant.

CONCLUZII

— Prin folosirea galbenului de metil ca indicator, am îmbunătățit metoda de dozare a PAS sodic în mediul neapos.

— Metoda poate fi aplicată în condițiile stabilite de noi și la dozarea PAS sodic din drajeuri.

— Tehnica stabilită de noi duce la rezultate precise, are avantajul că este simplă, rapidă și reproductibilă, putînd fi aplicată cu ușurință în laboratoarele pentru controlul medicamentului.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Farmacopeea română, ed. a VIII-a, 1965, p. 449.
2. * * * — British Pharmacopoeia, 1963, p. 727—728.
3. * * * — Farmacopoea helvetica, ed. a V-a, 1954, supl. II.
4. * * * — Pharmacopoea internationalis, ed. I, vol. II, 1955, p. 182—184.
5. * * * — Pharmacopeia of the United States (U.S.P. XVI), 1960, p. 42—44.
6. * * * — Österreichisches Arzneibuch, ed. a IX-a, 1960, p. 1 018—1 021.
7. * * * — Deutsches Arzneibuch (D.A.B., VII-D.D.R.), 1964, p. 204.
8. * * * — Farmacopeea U.R.S.S., ed. a IX-a, 1961, p. 311.
9. * * * — Pharmacopée française, ed. a VIII-a, 1965, p. 769—770.
10. LEBEAU P., JANNOT M. M. — *Traité de pharmacie chimique*, vol. III, 1955—1956, p. 1 446—1 451.
11. * * * — Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, ed. a II-a, vol. I, 1958, p. 402.
12. CHATTEN L. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1956, nr. 8, p. 556.
13. CIORĂNESCU ECATERINA — *Medicamente de sinteză*, 1957, p. 559.
14. SENSI, GALLO — *Ann. Chim.*, 1953, p. 43, 453.
15. SELLES, SELLES FLORES — *Galenica Acta*, IV, 1955, p. 306.
16. RINK, LUX — *Dtsch. Apoth. Z.*, 1961, nr. 101, p. 914.
17. MORIAT GH., SOARE VILCOCI J. —*Farmacia (Buc.)*, 1959, vol. VII, nr. 4, p. 299—314.
18. MIOCQUE M., MOSKOWITZ H. — *Ann. pharm. franç.*, 1965, vol. 23, nr. 9—10, p. 589—605.

Articol intrat în redacţie la 7.III.1966.

Indicele de clasificare : 615.779.93 PAS

FARMACIA
vol. XIV, nr. 10, anul 1966

Contribuții la cunoașterea legislației privind organizarea și funcționarea rețelei farmaceutice din țara noastră

C. IVAN, GR. PÎRVULESCU

Scopul principal în orientarea ocrotirii sănătății în țara noastră este păstrarea sănătății poporului și prevenirea bolilor.

Un rol deosebit de important în atingerea acestui țel îl au produsele farmaceutice.

Obiectivele de seamă în asigurarea necesităților de medicamente sînt : aprovizionarea, difuzarea, precum și îmbunătățirea permanentă a calității medicamentelor.

Prin grija partidului și guvernului, rețeaua farmaceutică a cunoscut în această perioadă, un ritm rapid de dezvoltare. Astfel, în domeniul medicamentului, aprovizionarea și difuzarea produselor farmaceutice au fost organizate pe baze noi, conforme cu cerințele construirii socialismului în țara noastră, cu nevoile populației.

Un accent deosebit s-a pus pe dezvoltarea și consolidarea rețelei de difuzare a produselor farmaceutice, constituită dintr-un sistem complex de unități profilate, în funcție de caracteristicile teritoriale.

De remarcat este și rețeaua de aprovizionare și depozitare și, mai ales, rețeaua pentru controlul medicamentului, care dispune de multiple posibilități de documentare, cercetare și analize complexe, ceea ce permite excluderea pătrunderii în rețeaua sanitară a unor medicamente necorespunzătoare.

ORGANIZAREA REȚELEI FARMACEUTICE

ORGANIZAREA CENTRALĂ

La nivel central, Ministerul Sănătății și Prevederilor Sociale, prin Direcția generală farmaceutică, realizează politica sanitară a statului în problema farmaciei și medicamentului (1).

În acest scop, stabilește norme farmaceutice obligatorii pentru toate instituțiile, întreprinderile și organizațiile de orice fel, precum și pentru toți locuitorii de pe teritoriul Republicii Socialiste România, urmărește și controlează aplicarea lor.

Acordă asistență de specialitate Comitetelor executive ale Sfaturilor populare în problemele farmaceutice, controlează și îndrumează tehnic activitatea acestora în acest domeniu.

Organizează, planifică, îndrumează și controlează asistența sanitară cu medicamente și produse tehnico-medicale, precum și popularizarea acestora.

★

Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și de cercetări farmaceutice (2), este organul științific al Ministerului Sănătății și Prevederilor Sociale,

forul metodologic de cercetare în domeniul medicamentului și farmaciei, precum și în avizarea introducerii medicamentelor noi în terapeutică sau de scoatere din consum a celor depășite sau necorespunzătoare.

Pe baza studiilor și cercetărilor efectuate, acest institut redactează și completează Farmacopeea Română, elaborează și completează normele de calitate pentru toate medicamentele fabricate în țara noastră, precum și metodologia de control a calității medicamentului.

Tot la nivel central, este organizat Oficiul central farmaceutic, întreprindere economică de interes republican, subordonată direct Ministerului Sănătății și Prevederilor Sociale (3).

Oficiul central farmaceutic are atribuții de bază mixtă de aprovizionare și desfacere pentru medicamente și produse tehnico-medicale fabricate în țară, cît și pentru cele din import.

În baza planurilor de aprovizionare întocmite și aprobate de Ministerul Sănătății și Prevederilor Sociale, Oficiul central farmaceutic realizează operațiunile de aprovizionare și desfacere a produselor farmaceutice, fie prin livrări directe de la fabricile și întreprinderile producătoare, fie prin livrări din depozitele sale proprii.

De asemenea, Oficiul central farmaceutic are sarcina de a populariza medicamentele și produsele tehnico-medicale din nomenclatorul curent, conform unui plan stabilit și aprobat de către Ministerul Sănătății și Prevederilor Sociale.

ORGANIZAREA LOCALĂ

La nivelul organelor locale regionale, pentru organizarea unei bune circulații a produselor farmaceutice de la întreprinderile producătoare sau importatoare, la unitățile farmaceutice de deservire a unităților sanitare și a populației s-au organizat Oficiile farmaceutice regionale și al Capitalei (4), subordonate Comitetelor executive ale Sfaturilor populare regionale, prin secțiunile de sănătate și prevederi regionale, respectiv a Capitalei.

Oficiile farmaceutice regionale și al Capitalei sînt organizate și funcționează ca întreprinderi economice, cu atribuții tehnico-organizatorice pentru rețeaua farmaceutică din raza lor de activitate (regiune sau Capitală).

Activitatea Oficiilor farmaceutice regionale și al Capitalei se desfășoară prin serviciile lor tehnico-administrative prevăzute în schemele de organizare, precum și prin subunitățile lor : farmacii, drogherii, puncte farmaceutice și magazine tehnico-medicale.

a) Farmaciile (5) se organizează pe teritoriul unei regiuni sau al Capitalei, pentru asigurarea asistenței cu medicamente a populației. Acestea sînt farmacii de circuit deschis.

De asemenea, se organizează farmacii pe lîngă unitățile sanitare, pentru deservirea acestora cu medicamente; acestea sînt farmacii de circuit închis.

Farmaciile de circuit închis de pe lîngă unitățile sanitare de interes local sînt unificate cu farmaciile de circuit deschis și împreună depind de Oficiul farmaceutic regional respectiv (6).

În scopul efectuării controlului calității medicamentului, în cadrul fiecărei farmacii funcționează mese de analiză și cabinete de analiză, care constituie puncte de control analitic. Ele efectuează controlul organoleptic al medicamentelor intrate în farmacie, controlul periodic al medicamentelor ușor alterabile, analiza fiecărei șarje de apă distilată, analiza prin sondaj a soluțiilor sterile, identificarea fizicochimică a drogurilor intrate în farmacie și a oxigenului primit în tuburi.

b) Drogheriile (7) sînt subunități ale Oficiilor farmaceutice regionale, care se organizează pentru păstrarea și eliberarea de medicamente gata preparate (în ambalaj original), precum și pentru anumite substanțe medicamentoase, plante și ceaiuri medicinale, *produse tehnico-medicale*, materiale sanitare și de pansament și produse igienico-cosmetice.

c) Punctele farmaceutice se organizează pentru asigurarea asistenței cu medicamente în condiții cît mai accesibile, ele fiind subunități subordonate Oficiilor farmaceutice regionale direct sau prin farmacia cea mai apropiată, căreia îi este arondat punctul farmaceutic respectiv.

Există puncte farmaceutice de categoria I, cunoscute și sub denumirea de chioșcuri farmaceutice (8) care se organizează în gările noduri de cale ferată, în

centrele aglomerate din mediul urban sau rural, pe lîngă fabrici, uzine, mari șantiere de construcții, în localități rurale, precum și în stațiuni balneo-climatice, unde nu este necesară înființarea unei farmacii.

Punctele farmaceutice de categoria I nu dețin substanțe toxice și stupefiante și nu prepară rețete magistrale sau preparate galenice. Ele sînt conduse de cadre medii farmaceutice, îndrumate și controlate de farmacistul diriginte de la farmacia căreia îi este arondat punctul farmaceutic respectiv.

În localitățile rurale unde nu există farmacie sau punct farmaceutic de categoria I se organizează : puncte farmaceutice de categoria a II-a (9). Ele funcționează în cadrul dispensarelor sau al punctelor de sănătate din circumscripțiile medico-sanitare rurale, sub conducerea organizatorică a medicului de circumscripție și sub îndrumarea tehnică a celei mai apropiate farmacii de circuit deschis, care efectuează și controlul tehnic și financiar și îi asigură aprovizionarea cu medicamente.

Punctele farmaceutice de categoria a II-a sînt conduse și gestionate de către un cadru mediu sanitar, care face parte din personalul circumscripției medico-sanitare respective.

Această formă de deservire cu medicamente (punctele farmaceutice de categoria a II-a) face parte din ansamblul de măsuri inițiate de Ministerul Sănătății și Prevederilor Sociale, în scopul asigurării unei asistențe sanitare corespunzătoare dezvoltării sectorului socialist al agriculturii.

d) Magazinele tehnico-medicale (10) se organizează pentru a deține, depozita și elibera : instrumentar medical, veselă și utilaje de farmacie și laborator, articole optice, bandaje, materiale de sutură și filme radiologice.

În cadrul acestor unități se organizează și funcționează, ca o secție distinctă, atelierul de optică care are ca scop confecționarea și repararea de ochelari după prescripțiile medicale.

Magazinele tehnico-medicale sînt unități subordonate Oficiului farmaceutic regional, care are sarcina de a le controla și îndruma tehnic și administrativ activitatea, în colaborare cu organele Secției de sănătate și prevederi sociale regionale respective.

e) Punctele tehnico-medicale se organizează în localitățile în care nu se pot înființa magazine tehnico-medicale și ele funcționează în cadrul drogheriilor sau în cadrul farmaciilor în cazul în care, în localitatea respectivă, nu există drogherie.

Punctele tehnico-medicale realizează o parte din activitatea magazinelor tehnico-medicale. Ele formează o secție separată în cadrul drogheriei sau farmaciei și pot avea afectat și un atelier de optică.

★

La nivel local regional este organizat și funcționează Laboratorul regional pentru controlul medicamentelor (11), care asigură calitatea medicamentelor prin controlul fizico-chimic și microbiologic.

Această unitate este subordonată Comitetului executiv al Sfatului popular regional, prin Secția de sănătate și prevederi sociale regională și constituie organul metodologic al acestora în problema calității medicamentului.

În această calitate, Laboratorul regional pentru controlul medicamentului efectuează analize calitative și cantitative ale drogurilor, produselor galenice și rețetelor magistrale prelevate din farmacii de către organele tehnice de specialitate (control și îndrumare) ; îndrumează și controlează activitatea cabinetelor și meselor de analiză din farmacii ; prepară reactivi pentru unitățile de control analitic și biochimic din cadrul farmaciilor ; rezolvă litigiile ivite la nivelul cabinetelor și meselor de analiză ale farmaciilor din regiune în legătură cu controlul analitic al medicamentului.

Laboratorul regional pentru controlul medicamentului este organul consultativ al Oficiului farmaceutic regional pentru rezolvarea unor probleme de ordin tehnic în problema medicamentului (efectuarea controlului analitic al medicamentelor cu ocazia recepționării lor, verificarea conservării acestora etc.), precum și unitatea operativă de executare contra plată a analizelor de medicamente solicitate de instituții și întreprinderi din regiune.

Rețeaua de control a calității medicamentului concretizează, și pe această cale, preocuparea Ministerului Sănătății și Prevederilor Sociale de a asigura un medicament de calitate corespunzătoare, conceput și realizat în conformitate cu cerințele actuale ale științei medicale mondiale.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — H.C.M. nr. 845/1957, privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății și Prevederilor Sociale.
2. * * * — Regulamentul nr. 323/1963, privind organizarea și funcționarea Institutului pentru controlul de stat al medicamentului și de cercetări farmaceutice, publicat în *Buletinul M.S.P.S.*, 1963, nr. 4.
3. * * * — Regulamentul de organizare și funcționare a Oficiului central farmaceutic, aprobat cu ordinul M.S.P.S. nr. 1 523/1962.
4. * * * — Regulamentul nr. 150/1959, privind organizarea și funcționarea Oficiilor farmaceutice regionale, publicat în *Buletinul M.S.P.S.*, 1959, nr. 4.
5. * * * — Regulamentul nr. 257/1959, privind organizarea și funcționarea farmaciilor, publicat în *Buletinul M.S.P.S.*, 1959, nr. 5—6.
6. * * * — H.C.M. nr. 275/1960.
7. * * * — Regulamentul nr. 986/1959, privind organizarea și funcționarea drogheriilor, publicat în *Buletinul M.S.P.S.*, 1959, nr. 2.
8. * * * — Instrucțiunile nr. 806/1958, privind organizarea și funcționarea punctelor farmaceutice de categoria I, publicate în *Buletinul M.S.P.S.*, 1959, nr. 2.
9. * * * — Instrucțiunile nr. 547/1959, pentru organizarea și funcționarea punctelor farmaceutice de categoria a II-a, publicate în *Buletinul M.S.P.S.*, 1959, nr. 10 ; Ordinul M.S.P.S., nr. 44/1963, completarea art. 2 din Instrucțiunile nr. 547/1959, pentru organizarea și funcționarea punctelor farmaceutice de categoria a II-a, publicat în *Buletinul M.S.P.S.*, 1963, nr. 2—3.
10. * * * — Regulamentul nr. 230/1959, pentru organizarea și funcționarea unităților tehnico-medicale, publicat în *Buletinul M.S.P.S.*, 1959, nr. 7.
11. * * * — Regulamentul nr. 334/1963 pentru organizarea și funcționarea Laboratorului regional pentru controlul medicamentelor, publicat în *Buletinul M.S.P.S.*, 1963, nr. 4.

Articol intrat în redacție la 10.IV.1966.

Indicele de clasificare : 614.27

Simpozionul regional de farmacie din 13—14.V.1966

În zilele de 13—14.V.1966, la Băile Felix s-au desfășurat lucrările Simpozionului regional de farmacie, organizat de Filiala U.S.S.M., Crișana.

Tema simpozionului a fost: „Aspecte noi în tehnicitatea farmaciilor în urma aplicării Farmacopeei române ed. a VIII-a.

Majoritatea lucrărilor prezentate s-au axat pe această tematică și au reflectat preocupările cadrelor farmaceutice de a obține rezultate tot mai bune, prin aplicarea prevederilor acestui document de bază al profesiunii.

Scopul simpozionului, de a înlocui unele procese tehnologice învechite cu altele moderne, în spiritul prevederilor Farmacopeei române ed. a VIII-a, a fost realizat și prezentat printr-o serie de lucrări.

Au fost ținute 22 de lucrări, dintre acestea 7 de către cadre didactice ale facultăților din Cluj și Tîrgu Mureș, iar 15 de către farmaciștii din regiunea Crișana.

Un aspect deosebit de important pentru nivelul științific al simpozionului au adus prof. Manta, prof. Ciocănelea, conf. Arieșan de la I.M.F. Cluj, precum și conf. G. Racz, farm. L. Adam, Viragh de la I.M.F. Tîrgu Mureș, atît prin lucrările valoroase prezentate, cît și prin discuțiile care au fost purtate.

Tema generală a simpozionului a fost divizată pe probleme de diferite specialități, astfel:

— Organizare și istoric; au fost ținute trei lucrări de: farm. E. Nemeș, A. Balaș și ing. chim. F. Bitai.

— Probleme de biochimie; două lucrări: prof. I. Manta și chimist A. Roliger.

— Tehnică farmaceutică; șase lucrări: prof. V. Ciocănelea, conf. V. Arieșan, conf. Z. Hanko, farm. L. Kiss, farm. L. Adam și farm. C. Vintilă.

— Probleme de farmacognozie; trei lucrări: conf. G. Racz, farm. A. Balaș și farm. Fr. Fritz.

— Analiza și controlul medicamentelor; opt lucrări: farm. L. Kiss, dr. farm. L. Felegyhazi, farm. L. Dermla, farm. I. Kozocsa, farm. Vereph și colab.

În jurul lucrărilor s-au purtat discuții ample, care au apreciat pozitiv calitatea acestora, precum și munca de cercetare aplicativă depusă de farmaciștii din Regiunea Crișana.

Amintim contribuția valoroasă la discuții a prof. I. Manta, prof. V. Ciocănelea, conf. Arieșan, prof. A. Kiss, farm. Cruceanu, Tomasevschi, Rungeanu, Bindea, Arvinte și alții.

La simpozion au participat, pe lîngă farmaciștii din Regiunea Crișana, peste 100 de farmaciști reprezentanți ai altor regiuni, precum și reprezentanți ai M.S.P.S., D.G.F., ai facultăților de farmacie din București, Cluj, Tîrgu Mureș, ai conducerii Secției de farmacie din U.S.S.M. și ai Institutului pentru Controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice.

Un însemnat sprijin în organizarea lucrărilor au acordat organele locale de partid și de stat, conducerea filialei U.S.S.M. Crișana, precum și Oficiul farmaceutic regional Crișana.

Secretar

farm. *Olga Petrescu*

Zilele farmaceutice italiene și cel de-al IX-lea Congres național al Uniunii tehnice italiene a farmaciștilor (U.T.I. Far.)

Între 27 și 30.IV.1966 au avut loc, în Italia, la Castellammare di Stabia, Zilele farmaceutice italiene și al IX-lea Congres național U.T.I.Far. La această importantă manifestare științifico-profesională au fost prezenți, în afară de numeroși participanți din țara gazdă, peste 100 de delegați din alte 20 de țări. Dintre aceștia menționăm pe farm. Frank Arnal, președintele Consiliului național al Ordinului farmaciștilor din Franța ; farm. K. A. Jackerott, președintele Uniunii farmaciștilor din Danemarca ; prof. M. Salava, șeful Catedrei de farmacie galenică și organizare farmaceutică a Facultății de farmacie din Bratislva ; prof. dr. A. C. Correia da Silva de la Facultatea de farmacie din Lisabona ; prof. N. Stojanov, președintele Societății științifice bulgare ; prof. H. Tartalja, directorul Institutului de istorie a farmaciei iugoslave, farm. A. Wilund, președintele Societății farmaciștilor din Suedia.

Delegația țării noastre a fost alcătuită din farm. V. Ionescu, director general în Ministerul Sănătății și Prevederilor Sociale ; farm. Z. Mărgineanu, directorul Oficiului farmaceutic al Capitalei ; farm. Claudia Pugacev, directoarea Oficiului farmaceutic regional Galați, farm. V. Constantinescu, directorul Oficiului farmaceutic regional Cluj și prof. P. Ionescu-Stoian.

Această reuniune a abordat una din cele mai discutate probleme, și anume : „Un farmacist modern într-o farmacie modernă".

De altfel, însuși numărul foarte mare de rapoarte care s-au axat pe aspecte de organizare și legislație farmaceutică, de deontologie și educație sanitară, ca și cele de tehnică farmaceutică au răspuns, în mare parte, problemelor care se ridică în oficina de astăzi. Este demn de remarcat faptul că fiecare dintre aceste probleme a fost dezbătută sub variate aspecte care au suscitat un interes deosebit.

Un loc de seamă s-a acordat responsabilității farmacistului în lupta pentru apărarea sănătății, rolului care îi revine acestuia în activitatea de educație sanitară, precum și condițiile organizatorice care trebuie create pentru asigurarea unei deserviri din cele mai bune a populației, problemei organizării ideale a farmaciei în spitalul modern ; s-au luat, de asemenea, în discuție problemele farmaciei rurale, care își are un loc bine definit în rețeaua sanitară din orice țară.

De altfel, inițiativa U.T.I.Far. de a dezbate situația farmacistului de oficină, atît în farmacia publică, cît și în cea de spital, în condițiile de industrializare rapidă a medicamentului, constituie unul din punctele valoroase ale Congresului de la Castellammare, deoarece în jurul acestei probleme controversele sînt numeroase, pînă în prezent neputîndu-se stabili o soluție unitară. Creșterea numărului de specialități farmaceutice și prescrierea lor tot mai intensivă de către medici, în detrimentul formulelor magistrale, reduce, în mod alarmant, activitatea tehnico-științifică a farmacistului, îngustîndu-i posibilitățile de manifestare și de creație în acest sens. Poziția luată de participanții la Congres, de a se reduce numărul specialităților, unele reprezentînd simple amestecuri de substanțe realizabile în farmacii, trebuie subliniată și preluată și de alte manifestări profesionale, pentru prestigiul farmaciei.

Problemele de tehnică farmaceutică, domeniu într-o permanentă și rapidă evoluție, au fost, de asemenea, interesante și variate, sub aspectul modernizării metodelor de preparare, a excipienților, aparaturii, ambalajelor și a extinderii pe care o vor lua materialele plastice în farmacie. S-a arătat, însă, și cu această ocazie, că îmbunătățirile aduse activității tehnice din oficină impun farmacistului o preocupare dirijată spre menținerea și, în același timp, ridicarea calificării sale tehnice și profesionale, și deci înlăturarea pericolului de transformare a sa dintr-un om de știință, într-un simplu executant, lipsit de inițiativă.

Rolul pe care îl are farmacia în problemele de farmacoterapie au făcut pe organizatorii Congresului să includă în tematică și aspecte adiacente, la rezolvarea cărora pregătirea multilaterală a farmacistului îi dă dreptul să activeze cu competență. Astfel s-au discutat probleme de farmacie dietetică, alături de cele de dermofarmacie și dermocosmetică, de fitoterapie, nelipsind nici cele de zoofarmacie și erboristerie.

În discuția participanților s-a adus și orientarea conținutului viitoarei Farmacopee Italiene, prin dezbaterea critică a unor aspecte din actuala ediție.

Delegația română a prezentat lucrări privind aspectele organizatorice ale sectorului farmaceutic din țara noastră, precum și rapoarte asupra sterilizării soluțiilor injectabile și a colirelor, cu referire la cele oficializate în actuala ediție a Farmacopeei române. Organizatorii Congresului și-au exprimat interesul față de ultima ediție a Farmacopeei noastre, care le-a fost oferită în semn de omagiu.

Programul de lucru al Zilelor farmaceutice italiene a fost completat cu o interesantă gală de filme documentare, precum și cu demonstrații practice de aparatură farmaceutică modernă destinată mecanizării unor procese curente de lucru din farmacie. Nu pot fi trecute cu vederea nici expozițiile de pictură, fotografii și stampe cu aspecte din istoria farmaciei, care au suscitat un interes deosebit, ilustrînd unele din problemele puse în discuție, și totodată au creat un prim contact cu importantele realizări obținute de industria de medicamente și de sectorul farmaceutic din Italia.

Pe de altă parte, vizitarea celor două mari fabrici de medicamente, Lepetit și Bracco, ne-a dat posibiiitate să cunoaștem dezvoltarea industriei farmaceutice italiene, măsurile luate pentru asigurarea calității medicamentelor și dotarea modernă a fabricilor.

Congresul de la Castellammare di Stabia a constituit un prilej binevenit pentru realizarea de legături științifice și profesionale cu specialiști din numeroase țări europene și a contribuit, în primul rînd, la întărirea relațiilor științifice și culturale cu personalități din țara gazdă, de care ne leagă vechi și multiple tradiții.

Prof. P. Ionescu-Stoian

FORME FARMACEUTICE „DEPÔT" PENTRU UZ ORAL, **M. Soliva, P. Speiser,** Pharm. Acta helv., 1966, vol. 41, nr. 3, p. 176—191

La prepararea unui medicament „depôt" ideal se urmărește : 1) o ridicare rapidă a concentrației în sînge ; 2) un nivel constant pentru o perioadă dorită ; 3) o acțiune biologică susținută ; 4) o reducere a intensității sau a frecvenței efectelor secundare nedorite prin evitarea maximelor de concentrație.

Pentru stabilirea dozei este nevoie să se cunoască, în primul rînd, viteza de eliminare a medicamentului din organism, repartizarea în organism a medicamentului resorbit, viteza de resorbție la nivelul administrării, viteza cedării medicamentului din preparatul farmaceutic și să se țină seama și de eventuale biotransformări.

Autorii propun formule pentru stabilirea dozei în preparatele cu cedare rapidă și grafice ale concentrației în sînge la administrare unică și la administrare repetată, comparativ cu preparatele „depôt" și preparatele „cu cedare susținută".

Aceste formule includ constante de transport al medicamentului : din preparat în tubul digestiv (considerîndu-se că medicamentul este stabil) ; din tubul digestiv în organism (considerîndu-se că este ireversibil, fără reciclizare enterohepatică) ; din organism în produsele de excreție (fără eventuale biotransformări), precum și timpul maxim de acțiune dorit ca și nivelul optim al concentrației (pentru stabilirea dozei de întreținere).

Pentru ilustrarea modului de stabilire a dozei unor astfel de preparate este discutată aplicarea unei formule la un preparat model. În încheiere, se arată importanța unui studiu inițial biocinetic al medicamentului, introducerea rezultatelor obținute în formulele matematice propuse și utilizarea acestora la stabilirea parametrilor unui produs „depôt" rațional.

Deși aceste operații nu sînt simple, mai ales dacă se ține seama și de eventuala instabilitate în timp a medicamentului, există, totuși, elementele minime, de care farmacistul să se poată servi la alegerea excipienților și tipului de preparat „depôt" adecvat naturii medicamentului.

E. Savopol

APLICAREA CROMATOGRAFIEI ÎN FAZĂ GAZOASĂ LA DETERMINAREA SOLVENȚILOR ORGANICI CONȚINUȚI ÎN PRODUȘII DE UZ FARMACEUTIC, **R. Rangone, S. La Fatta,** Farmaco, Ed. prat., 1966, nr. 1, p. 30—40

Autorii folosesc detectorul de ionizare cu flamă (F.I.D.), care este foarte sensibil pentru determinarea majorității compușilor anorganici și practic insensibil pentru apă.

Ei descriu aplicarea F.I.D. la cromatografia în fază gazoasă a produșilor de uz farmaceutic în două cazuri :

1. Analiza solvenților folosiți la prepararea produselor farmaceutice injectabile ce conțin cantități mici de propilenglicol, alcool benzilic și glicofurol în soluție apoasă.

2. Identificarea și detectarea cantităților mici reziduale de solvenți organici, care rămîn după purificarea antibioticelor.

H. Hoffmann

STRUCTURA INFRAMICROSCOPICĂ A DROGURILOR VEGETALE ŞI IMPORTANŢA EI PENTRU FARMACIE, **H. Flük,** Farmaco, Ed. prat. 1966, nr. 4, p. 169—185

Autorul arată că farmacognozia și prepararea galenică a drogurilor trebuie să țină seama de structura lor inframicroscopică, insuficient studiată pînă acum.

Înainte de a aborda problema în sens general, el analizează amănunțit elementele celulei vegetale vii, pentru a trece apoi la studiul drogurilor în stare uscată, formă sub care sînt folosite în farmacie.

În celula vie principiile active hidrofile și lipofile se formează în protoplasmă de către mitocondrii sau în unele cazuri de către plaste. Depozitarea lor are loc în sucul celular, care umple mai mult sau mai puțin vacuolele, pe calea reticulului endoplasmatic. Deci, structura inframicroscopică a protoplasmei vii joacă un rol decisiv ca loc de formare a principiilor active.

În cursul procesului de desicație, protoplasma se contractă și, uneori, se coagulează. Sucul celular se evaporă, iar vacuolele dispar. Principiile active hidrofile se acumulează la suprafața sau uneori în interiorul plasmei uscate. Microscopul electronic atrage atenția mai ales asupra mitocondriilor și a reticulului endoplasmatic. Nucleul celular nu produce și nu conține nici un principiu activ farmaceutic.

Studiul inframicroscopic al drogurilor vegetale în stare uscată a demonstrat următoarele :

1. Principiile active pot traversa peretele celulei vegetale dacă spațiile „libere" nu sînt ocupate de alte substanțe. Glucidele necelulozice care se găsesc în membrana celulelor ce conțin principii active se prezintă sub formă de gel. Datorită hidratării, macromoleculele necelulozice se depărtează și permit trecerea principiilor active.

În cazul extracției cu solvenți neapoși ca : etanol, acetonă, benzen, poliozele interfibrilare se retractă, iar interstițiile rămîn la dispoziția moleculelor de principii active care traversează peretele celular. Unicul obstacol îl pot constitui grupările carboxilice fixate pe moleculele de celuloză sau alte polioze care ar putea reține alcaloizi.

2. Studiul inframicroscopic permite abordarea hidrofiliei, problemă ce depinde de gradul de hidratare și de activitatea capilară a peretelui celular.

3. Activitatea terapeutică a drogurilor pe bază de mucilagii depinde de arhitectura inframicroscopică și moleculară a mucilagiului și celulozei. Masa mucilaginoasă propriu-zisă apare ca o matrice a membranei primare, optic goală. Microscopul electronic demonstrează existența de fibrile celulozice la toate mucilagiile studiate (Cydonia, Sepidum, Linum). Lungimea și orientarea acestor fibrile celulozice influențează gradul de umflare al mucilagiului. Astfel, un schelet dens, format din microfibrile lungi, împiedică umflarea, în timp ce un mucilagiu cu microfibrile scurte are un factor de umflare ridicat. Ceea ce duce la concluzia că laxativele ar trebui să conțină mucilagii cu microfibrile scurte, deoarece, cu cît gelul format este mai voluminos, cu atît el stimulează mai bine peristaltica intestinală.

H. Hoffmann

CONSERVAREA MEDICAMENTELOR, **J. Deltombe,** Il Farmaco, 1966, nr. 2, p. 49—69

După un scurt istoric al problemei, autorul se referă la conservarea propriu-zisă pe care o definește ca „asigurarea pe cît mai mult timp posibil a menținerii integrale a calităților medicamentului, protejîndu-l împotriva acțiunii agenților exteriori, capabili să-i provoace o alterare".

O primă parte a lucrării analizează materialele și ambalajele utilizate în farmacie (sticla, ambalajele metalice, materialele plastice, sistemele de închidere). Pentru conservarea preparatelor galenice pe bază de alcaloizi se recomandă sticla superioară, din clasa 3-a hidrolitică. Un ambalaj satisfăcător îl constituie cel din hîrtie impregnată cu aluminiu, dublată de o foaie de material plastic. Pentru ambalarea comprimatelor în vrac, sacii de polietilen cu grosimea de 0,07—0,10 mm prezintă avantajul unei izolări suficiente și economice în zona temperată. Pelicula de plastic folosită, de asemenea, la ambalarea unitară a comprimatelor asigură protecția împotriva șocurilor și o prezentare igienică. Totuși, utilizarea materialelor plastice obligă și impune un ambalaj suplimentar pentru protejarea de lumină.

În privința temperaturii au importanță nu atît nivelul, cît variațiile ei, care trebuie să fie minime.

Din punctul de vedere al alterărilor interne, trebuie luate în considerație

gradul de puritate al preparatului, formula sa chimică (stabilizatori, antioxidanţi, factori de complexare, antiseptice etc.), metodele de sterilizare, modul de fabricare, locul unde se manipulează şi personalul care îl manipulează.

Conservarea unui medicament comportă o oarecare scădere a activităţii lui. Ultima parte a articolului se referă la limitele acestei pierderi de activitate şi la durata conservării lui. În concluzie, un medicament este considerat stabil atît timp cît nu arată nici un semn vizibil de alterare, iar eficacitatea sa sau conţinutul său în principii activi nu scade sub 90%.

H. Hoffmann

ABSORBŢIA RECTALĂ LA IEPURI A BARBITURICILOR DIN BAZELE DE SUPOZITOARE CONŢINÎND UN TENSIOACTIV. NOTA I, **J. H. Fincher, D. N. Entrekin, C. W. Hartman,** J. Pharm. Sci., 1966, vol. 55, nr. 1, p. 23—28

Autorii au studiat influenţa unor proprietăţi fizico-chimice ale medicamentelor şi ale bazelor de supozitoare asupra vitezei de absorbţie rectală a medicamentelor. Bazele au fost prelucrate din vaselină şi parafină în astfel de proporţii încît să prezinte o consistenţă apropiată (circa 60 mm penetrare după U.S.P.) şi o balanţă hidrofil-lipofilă variată (prin adăugarea de 10% tensioactivi diferiţi). Paralel s-au efectuat probe cu o bază din vaselină şi parafină fără tensioactiv, precum şi cu o bază hidrosolubilă de polietilenglicoli ; ambele baze aveau H.L.B. = 0.

Formulele bazelor au fost : 1) vaselină (V) : parafină (P) (70 : 30) ; (II) V : P : trioleat de sorbitan (59,4 : 30,6 : 10) ; III) V : P : monolaurat de sorbitan (59,4 : 30,6 : 10) ; IV) V : P : tristearat de polioxietilen sorbitan (61,2 : 28,8 : 10) ; V) V : P : monolaurat de polioxietilen sorbitan (59,4 : 30,6 : 10) ; VI) V : P : ester lauric al polioxietilenei (58,5 : 31,5 : 10) ; VII) V : P : monostearat de polioxietilen (59 : 31 : 10) ; VIII) polietilenglicol 1 500 : polietilenglicol 4 000 (98,2 : 1,8).

Valorile H.L.B. ale bazelor au fost : I — 0 ; II — 1,8 ; III — 8,6 ; IV — 10,5 ; V — 16,7 ; VI — 16,9 ; VII — 17,9 ; VIII — 0.

În aceste baze s-au încorporat următoarele barbiturice, în proporţie de 0,0008 mol./g : 1) acid 5-alil-5-izobutil barbituric 7,86 ; 10,5 ; 2) acid 5-butil-5-etilbarbituric 8,10 ; 11,7 ; 3) acid 5-etil-5 (1-metilbutil)-barbituric 8,17 ; 28,0 ; 4) acid 5-alil-5-izopropilbarbituric 7,54 ; 4,8 ; 5) acid 5-alil-5 (1 metil butil)-barbituric ; 50. Aceşti barbiturici au un pKa (prima cifră) şi un coeficient de distribuţie cloroform-apă (a doua cifră) diferiţi.

Supozitoarele au fost administrate la iepuri, la care s-a urmărit absorbţia barbituricului prin viteza ritmului respirator.

Din rezultatele obţinute, autorii trag următoarele concluzii : 1) absorbţia anionilor este mărită de prezenţa tensioactivilor, în timp ce absorbţia moleculelor nedisociate este retardată ; 2) moleculele medicamentelor mai solubile (sărurile pentobarbitalului) sînt mai repede absorbite ; 3) relaţia dintre coeficientul de distribuţie a medicamentului şi valoarea H.L.B. a bazei, precum şi efectul lor combinat nu sînt concludente ; 4) tipul chimic al tensioactivului şi al medicamentului influenţează foarte mult gradul de cedare şi absorbţie al barbituricilor din supozitoare ; 5) adaosul de tensioactivi la baza de supozitor afectează transportul medicamentului din bază în ţesuturi ; 6) se întrevede posibilitatea unei complexări sau legări a barbituricilor cu tensioactivii, ceea ce ar explica modificările importante observate în cedarea şi absorbţia acestora.

E. Savopol

ANTIMICROBIENI PENTRU SOLUŢIILE OFTALMICE. NOTA I, **J. H. S. Foster,** Chem. Aerosol News, 1965, vol. 36, nr. 5, p. 45—47, 50

Includerea bactericizilor şi a bacteriostaticilor în soluţiile oftalmice nu este o idee nouă, folosirea p-hidroxibenzoatului de propil fiind recomandată încă din 1931. Această propunere avea însă ca scop protejarea colirului şi nu a ochiului împotriva infectărilor. Încă din anul 1923 Codexul britanic prevedea apa sterilă pentru colire, iar în 1934 s-a inclus monografia „Soluţie pentru colire" (soluţie 0,034% din amestecul de p-hidroxibenzoat de metil şi p-hidroxibenzoat de propil). În 1963, s-a propus soluţia 0,05% de clorocresol.

În S.U.A. Formularul naţional ed. a IX-a sugerează folosirea următorilor antimicrobieni pentru colire : clorura de benzalkoniu 0,01% ; clorobutanolul 0,5% ; clorocresolul 0,05% ; alcoolul

feniletilic 0,5% și azotatul fenilmercuric 0,004%.

Problema combaterii infecțiilor oculare provenite din colire nesterile și îndeosebi infectate cu *Pseudomonas aeruginosa* a fost discutată în 1955 la Conferința anuală a societății de oftalmologie din Anglia, ajungîndu-se la concluzia că numeroase infecții au fost datorate utilizării unor colire nesterilizate. De aici atenția cercetătorilor este îndreptată spre studierea particularităților microorganismelor ce pot infecta colirele, a eficacității diferiților conservanți asupra acestora, cît și a toleranței locale pe ochiul întreg și lezat. Alte lucrări se preocupă de incompatibilitățile conservanților cu componentele active ale colirelor.

E. Savopol

INFLUENȚA DIVERȘILOR DEZINFECTANȚI ASUPRA FABRICĂRII ȘI CONSERVĂRII COMPRIMATELOR, **H. Delanca, A. Puech, M. Nguyen Van Doi,** J. Pharm. belg., 1966, vol. XXI, nr. 1—2, p. 67—72

Autorii au studiat influența următorilor dezintegranți : amidon de porumb — I, de grîu — II, de orez — III, de cartof — IV, metil — V, etil — VI, carboxilmetilceluloză + VII, acid alginic + VIII și sărurile sale (calciu — IX, sodiu — X), Veegum R (silicat de aluminiu și magneziu coloidal) + XI, Carbopol 934 + XII, — 940 — XIII, — 941 + XIV, caolin — XV, amestec de bicarbonat de sodiu : amidon de grîu (1 : 1) XVI și amestec de amidon de porumb : laurilsulfat de sodiu (1 : 5) XVII, asupra vitezei de dezagregare, a friabilității și eventualei interacțiuni cu componentele active, la comprimate prelucrate după formula de mai jos.

Acid acetilsalicilic, 0,400 ; acid ascorbic 0,020 ; clorhidrat de tiamină = 0,002 ; lactoză = 0,070 ; stearat de magneziu = 0,004 ; dezintegrant = 0,050 ; talc = 0,004.

Probele au fost analizate după o zi, patru luni și șapte luni. Din rezultatele prezentate se desprind următoarele concluzii : 1) folosirea ca dezintegranți a substanțelor X, XV, XI, XVII, XVI nu se pretează, avînd tendința de a fixa apa și ca atare conduc la hidroliza aspirinei ; 2) I și VI nu se pretează, deoarece conduc la comprimate friabile ; 3) dezintegranții utilizați pot fi clasificați în dezintegranți rapizi (cu timp de dezagregare sub 10 minute : II, IV, III, V, VI, VII, VIII, IX, XI, XV, XVII și XVI) ; dezintegranți mijlocii (cu timp de dezagregare între 10 și 60 de minute X) și dezintegranți cu efect retard (cu timp de dezagregare peste 60 de minute : XII, XIII, XIV).

E. Savopol

COMPATIBILITĂȚI ȘI INCOMPATIBILITĂȚI ALE MATERIALELOR PLASTICE CU PRODUSELE FARMACEUTICE, **R. Lefaux,** Prod. et Prob. Pharm., 1966, vol. 21, nr. 5, p. 201—211

Incompatibilitățile materialelor plastice cu produsele farmaceutice se prezintă sub un dublu aspect : 1) fizicochimic (permeabilitatea pentru aer, lumină, raze ultraviolete, vapori de apă spre interior și invers pentru vapori de apă, constituienți volatili spre exterior ; 2) chimic (adsorbție sau absorbție a constituenților preparatului sau, invers, cedarea de substanțe solubilizate din materialul plastic).

Aspectul fizico-chimic. Permeabilitatea pentru gaze și vapori este dependentă de cristalizarea și orientarea moleculelor polimerului, fiind preferate materialele cristaline (clorura de poliviniliden, politetrafluoretilen, polietilen de joasă presiune) ; ea este influențată de : structura polimerului (simetrie a macromoleculelor, saturarea valențelor etc.), similitudinea structurală a moleculelor produsului cu cele ale plasticului, prezența adjuvanților (plastifianți, pigmenți etc.) : prezența impurităților (gaze sau vapori absorbiți), precum și căldura (care mărește, la fiecare grad, cu 10% coeficientul de permeabilitate).

Permeabilitatea este un fenomen complex de sorbție, difuzie și desorbție și este favorizată de existența microporilor (polietilena, celofanul).

Permeabilitatea pentru razele ultraviolete este, în general, scăzută (la o grosime de 2 mm este nulă), cu excepția polietilenei, polimetaacrilatului de metil, acetobutiratului și acetatului de celuloză.

Permeabilitatea pentru microorganisme (bacterii, ciuperci, viruși) este rar întîlnită.

Aspectul chimic. Materialele plastice pot suferi influența apei și a soluțiilor saline, precum și a solvenților organici. Acetatul de polivinil poate absorbi 20% apă ; alcoolul polivinilic și polimerii de oxid de etilen sînt solubili în apă ; derivații de celuloză

sînt sensibili la apă (celofanul absoarbe o cantitate egală de apă, acetatul de celuloză se umflă și poate fi solubilizat de unele săruri ; clorura de zinc, iodura, bromura și tiocianatul de calciu etc.). Cei mai rezistenți sînt policarbonații.

Față de solvenții organici, uleiurile esențiale, materialele plastice se comportă diferit : polistirenul se umflă ; poliamidele, clorura de polivinil, polietilenele, politetrafluoretilena și poliformolul sînt foarte rezistente.

Pe de altă parte, există, uneori, tendința de adsorbție pentru unele componente (coloranți, conservanți, derivați fenolici, acizi organici), în special la nylon.

Cel mai important aspect îl prezintă tendința de cedare a unor componente din materialul plastic, care, uneori, conține 60% substanțe adăugate (glicerină, glicoli solubili în apă, esteri ftalici solubili în alcool și grăsimi, fosfați organici solubili în grăsimi, stabilizanți, coloranți, lubrifianți, pigmenți, antioxidanți etc., solubili în alcool).

Pentru ambalarea soluțiilor injectabile se ridică, în plus, și alte probleme : 1) rezistența la sterilizare (se preferă poliamidele, policarbonații și polipropilena) ; 2) permeabilitatea pentru vapori la temperatura ridicată ; 3) infectarea cu microorganisme ; 4) lipsa de transparență. La ora actuală nu corespunde perfect nici un ambalaj, totuși se pretează polietilena și clorura de polivinil.

E. Savopol

DISTRIBUȚIA PE DIMENSIUNI A IMPURITĂȚILOR SUB FORMĂ DE PARTICULE, AFLATE ÎN SOLUȚIILE INJECTABILE INTRAVENOASE, **M. J. Growes,** J. Pharm. Pharmac., 1966, nr. 18, p. 161—167

Autorul propune examinarea soluțiilor injectabile cu ajutorul unui numărător de particule Coulter model A (industrial). Acest aparat permite numărarea particulelor pe dimensiuni, ceea ce elimină subiectivitatea aprecierii. Folosind ca standard soluții injectabile prelucrate de case de medicamente cu reputație și luînd în discuție propuneri ale unor cercetători privind această problemă (Stehbens și Florey, 1960 ; Brecher și colab., 1956), autorul ajunge la propunerea că o soluție injectabilă poate aduce în organismul uman cel mult 50 particule cu o dimensiune de 5 μ, fără riscuri. De asemenea, se arată să se pot obține soluții de acest fel prin filtrare, dacă se folosesc membrane Millipore G.S. și H.A., precum și filtru din sticlă sintetizată nr. 4.

Pentru controlul soluțiilor nedisociabile (de exemplu : glucoză), este necesară diluarea cu soluție de clorură de sodiu, deoarece principiul de funcționare al aparatului se bazează pe influențarea conductivității unei soluții de electrolit, de prezența particulelor insolubile.

E. Savopol

DETERMINAREA PILOCARPINEI ÎN SOLUȚIILE CONȚININD METILCELULOZĂ, **J. W. Steele, J. Thiessen,** J. Pharmac., 1966, nr. 18, p. 179-181.

Autorii remarcă o diferență substanțială între conținutul în pilocarpină existent în soluțiile care conțin și 0,33% metilceluloză, și cel găsit prin metoda Webb și colab. (*J. Amer. pharm. Ass. Sci.*, 1952, vol. 41, p. 278), respectiv prin metoda Elvidge (*Q. Jl. Pharm. Pharmac.*, 1947, vol. 20, p. 234—237), ultima dînd rezultate neinfluențate de prezența metilcelulozei.

Comportarea diferită la analiză după procedeele de control este pusă pe seama formării unui complex între metilceluloză și o parte din pilocarpină, care nu reacționează în cazul metodei Webb, în timp ce metoda Elvidge, fiind mai brutală, decomplexează complexul și permite dozarea totală a pilocarpinei.

Pe de altă parte, autorii constată că probele conservate prezintă, prin metoda Webb, diferențe față de realitate, care cresc cu timpul de conservare de la 18 (după o lună) la 34% (după 63 de luni), în timp ce prin metoda Elvidge pilocarpina este regăsită integral la sfîrșitul perioadei de conservare.

Studiind la aceleași soluții variația rotației specifice, se observă o scădere în 63 de luni de la + 76,6 la + 52,4, ceea ce demonstrează apariția izopilocarpinei și un efect de accelerare al conversiunii pilocarpinei în izopilocarpină, datorit metilcelulozei.

Ambele metode de dozare nu sînt specifice și deci nu permit diferențierea pilocarpinei de izopilocarpină.

E. Savopol

INDICATOR BIOLOGIC-CHIMIC PENTRU CONTROLUL STERILIZĂRII CU OXID DE ETILEN, **John H. Brewer, Russel J. Arnsberger**, J. Pharm. Sci., 1966, vol. 55, nr. 1, p. 57—59

Oxidul de etilen, utilizat la sterilizarea materialelor care nu suportă autoclavarea, își exercită acțiunea microbicidă în timp. Viteza de difuziune a sa este diferită dependent de materialele de sterilizat și este puternic influențată de umiditatea remanentă a acestora ; de aceea timpul de expunere este variat și există necesitatea controlului eficacității sterilizării

Autorii propun un indicator mixt, biologic și chimic, format dintr-o fișie de hîrtie impregnantă cu soluție apoasă de carbonat de sodiu (2%), care, după uscare, este scufundată într-o soluție 2% de 4-(4-nitrobenzil)-piridină în acetonă. Fîșia astfel preparată chimic este uscată și însămînțată cu 100 000 spori de *Bacillus stearothermophilus*.

Mecanismul de acționare al indicatorului se bazează pe faptul că reactivul nitrobenzilpiridinic se cuplează cu oxidul de etilen și formează, în mediu alcalin, un cromogen albastru, a cărui intensitate este dependentă de concentrația mediului în oxid de etilen. Hîrtia indicator, inițial albă, se colorează treptat în albastru închis, cînd timpul necesar sterilizării a fost atins. În acest moment sterilizarea se poate întrerupe și verificarea eficacității se face prin incubarea fîșiei-indicator, timp de 7 zile la 60°, în mediu de tioglicolat.

Experimentările au dovedit că în toate cazurile în care indicatorul se colorase în albastru închis, nu mai existau spori supraviețuitori.

E. Savopol

PREPARAREA TINCTURII DE ARNICA, **D. Trose**, Pharmazie, 1966, vol. 21, nr. 2, p. 46—47

Autorul studiază comparativ macerarea (după D A B 6), dimacerarea (extracția repetată în percolator cu cîte 4 p. vehicul și completarea la 10 p.), percolarea (după D A B 6 și D A B 7) și turboextracția (în aparatele Unimix și Komet, timp de 2×5 minute). Drogul folosit a fost capitulul floral întreg și florile izolate. La aprecierea calității tincturii s-a ținut seama de : densitate, indicele de refracție, reziduul la evaporare, cifra de alcool și extincția la colorimetrul spectral „Spekol" (450 η m cuva 1 cm).

Din rezultatele obținute se trag următoarele concluzii :

a) cea mai sastifăcătoare extracție se realizează prin percolare (reziduu 2,2%) urmînd apoi dimacerarea (2,1); b) turboextracția, în funcție de aparat (1,96 Unimix : 1,69 Komet), și macerarea (1,61), dau randamente scăzute datorită volumului mare de drog (100 g ocupă 2,31), ceea ce face ca numai 2/3 să fie acoperit de vehicul (la macerare), prin îmbibare drogul devine voluminos și cedează greu vehiculul (turboextracție); c) indicele de refracție și reziduul la evaporare — cele mai importante caracteristici — nu concordă cu extincția, aceasta fiind dependentă de capacitatea de extracție a colorantului, care la turboextracție este maximă ; d) percolarea după D A B 7 prelungește timpul de extracție de 3 ori față de D A B 6, tincturile obținute deosebindu-se numai în ceea ce privește extincția, care este mai mare la D A B 7 față de D A B 6 (0,88 : 0,80); e) tincturile obținute din florile izolate se pot diferenția de cele prelucrate din capitulul floral întreg, cu ajutorul curbelor de absorbție care, la ultimele, prezintă pe lîngă maxima de la η m 400 și o a doua maximă la η m 660 datorită clorofilei aflate în capitule.

E. Savopol

UNIFICAREA PREPARĂRII COLIRELOR ÎN FARMACII, **Anonim**, Pharmazie, 1966, vol. 21, nr. 2, p. 47—49

Farmaciștii din orașul Karl Marx propun, pentru aplicarea DAB 7 în mod unitar în toate unitățile farmaceutice, cîteva formule de prelucrare a colirelor, în vederile comentarului pentru „Colire" al lui Horsch. Aceste formule precizează solventul cu care se înlocuiește apa în colirele curent prescrise, de exemplu : 1) acid boric 0,3, soluție de adrenalină 12 picături, A/PQ la 10; 2) albucid sodic 1,0 soluție de adrenalină 30 de picături, A/MPM la 10; 3) sulfat de atropină 0,05,B la 10; 4) iodură de potasiu 0,3, A/MPM la 10; 5) borax 0,2, acid boric 0,3,A/MPM la 10; 6) salicilat de ezerină 0,03, miotisal 0,1, clorhidrat de pilocarpină 0,2, A/PQ la 10; 7) salicilat de ezerină 0,025 clorhidrat de pilocarpină 0,2, B la 10 ; 8) clorhidrat de pilocarpină 0,1, B la 10 ; 9) bromhidrat de scopolamină 0,025, C la 10; 10) bromhidrat de scopolamină, 0.025, sulfat de zinc 0,02, D la 10; 11) targesin 0,5, A/PQ la 10; 12) tolazolin 0,3, E la 10; 13) sulfat de zinc 0,01, F la 10; 14) sulfat de zinc 0,01, soluție adrenalină 10 picături, F la 10; 15) sul-

fat de zinc 0,01, soluţie de adrenalină 12 picături, acid boric 0,3, A/PQ la 10.

Prescurtările folosite sînt cele incluse în DAB 7 şi au următoarele semnificaţi : a/PQ = soluţie 1% famosept; A/MPM = soluţie de 0,02 nipasol şi 0,06 nipagin în 100 apă; B = soluţie de 1 famosept şi 0,7 clorură de sodiu în 100 apă; C = soluţie de 0,02 ajatin şi 0,7 clorură de sodiu în 100 apă; D = soluţie 0,02 nipasol; 0,06 nipagin şi 0,7 clorură de sodiu în 100 apă; E = soluţie de 1,0 famosept şi 1,2 azotat de potasiu în 100 apă; F = soluţie de 1,5 acid boric şi 1,0 famosept în 100 apă; G = soluţie de 1,5 acid boric, 0,06 nipagin şi 0,02 nipasol în 100 apă.

E. Savopol

TEORIA ŞI PRACTICA ACOPERIRII CU FILME, **Gilbert S. Banker**, J. Pharm. Sci., 1966, vol. 55, nr. 1, p. 81—90

În ultimii 15—20 de ani s-au patentat peste 1 000 adjuvanţi de natură polimerică, mulţi fiind destinaţi acoperirii cu filme a comprimatelor şi supozitoarelor, cît şi la incapsularea lichidelor. O condiţie importantă este combinarea unei forţe de coeziune şi a unei capacităţi de coalescenţă suficiente pentru ca moleculele polimerului să prezinte o structură fibroasă sau de film. Mărirea coeziunii duce la o densitate şi compactitate crescută a filmului, la descreşterea porozităţii şi permeabilităţii, dar şi la descreşterea flexibilităţii. Factorii care sînt implicaţi în formarea filmului sînt : timpul de contact al suprafeţelor, temperatura de contact, presiunea de contact, grosimea, precum şi factori care se referă la soluţia polimerului, cum sînt : gradul de solvatare, concentraţia, viscozitatea.

Temperatura influenţează direct coeziunea, fiind o dovadă a unui proces pe bază de difuziune şi este indispensabilă, atît la suport, cît şi la materialul de filmat, fără a se trece însă de o limită, care implică şi alte fenomene (uscare prematură, cojire, evaporare neregulată a solventului cu formare de porozităţi nedorite).

Presiunea şi timpul de contact asigură aranjarea moleculelor polimerului sub forma structurii fibroase ; în timp ce presiunea nu este controlabilă, timpul de contact poate fi prelungit dependent de aplicarea rezonabilă a temperaturii.

Grosimea filmului influenţează, cu o funcţie de ordinul zero, energia (în ergi/cm^2) necesară cojirii filmului, respectiv învingerii forţei de coeziune. Creşterea coeziunii cu grosimea filmului depinde de natura polimerului, avînd o valoare critică.

Viscozitatea soluţiei polimerului, dependentă de solvatarea şi concentraţia acestuia, joacă un rol foarte important, fiind necesară alegerea unei viscozităţi intermediare care să permită un timp de evaporare suficient de mare, necesar dezvoltării şi deplasării stereochimice a polimerului, dar nu excesiv de mare, cînd au loc fenomenele semnalate.

La formularea unei soluţii pentru acoperire cu film trebuie să se ţină seama de factorii care afectează coeziunea (stereochimia şi funcţionalitatea) şi proprietăţile structurale ale polimerului (ordinea moleculelor şi tendinţa de cristalizare în film), precum şi de efectele solvenţilor, prezenţa substanţelor solide dispersate şi plasticizarea.

Structura macromoleculelor influenţează difuzibilitatea şi tăria zonelor de înlănţuire, fiind preferate cele cu o structură regulată, corespunzătoare unui aspect mai puţin cristalin. Între acestea este preferat produsul cu ramificaţii în moleculă, desigur ţinîndu-se seama şi de relativa polaritate, greutatea moleculară şi distribuţia acesteia.

Ordinea moleculară şi cristalinitatea asigură compactitatea (structura coezivă) şi rezistenţa (tăria cristalelor) filmului, ambele datorită existenţei punţilor de hidrogen. Grupările polare scad difuziunea moleculară, în timp ce grupările capabile de a forma punţi de hidrogen (—OH, —COOH, —CO—NH—) conferă moleculei tendinţa de formare de lanţuri laterale ordonate. Dacă grupările sînt apropiate, efectul de cristalinitate este mai pronunţat. Polimerii necristalini au o structură neregulată, cum este cazul copolimerilor şi a polimerilor atactici (excepţie : polivinilalcoolul). Acest fapt se datoreşte grupărilor CH_2, CHOH, CF_2 şi C = O, care, fiind mici, se inseră în structura reticulară a polimerului. Nu există o limită netă între aceste tipuri de polimeri, în general coexistînd poziţii laterale ordonate şi dezordonate care sînt influenţate de metoda de aplicare a filmului şi-i conferă rezistenţă ; impermeabilitate, flexibilitate, rigiditate etc. În orice caz, este dificil a se corela proprietăţile fizice ale filmului cu parametrii de ordin lateral (cristalinitatea).

Efectele solvenţilor, caracterizate prin neutralizarea forţelor de coeziune, prin legături cu moleculele solvenţilor (solvatare), conduc la soluţii în care moleculele sînt mai mult sau mai puţin disociate şi ca atare influenţate diferit de pH. Acest fapt este important cînd

se urmărește obținerea unui film enterosolubil. Proprietățile de solubilitate a macromoleculelor coloidale în solvenții organici sînt complexe și depind de efectele chimice, electrice, structurale și sterice. Problema solubilizării copolimerilor este mai complexă, întrucît, în aceste cazuri, alături de un comonomer nepolar, există un comonomer polar, astfel încît este necesar ca solventul sau sistemul de solvenți să prezinte o polaritate intermediară, care să asigure cea mai bună solvatare și extindere a lanțului polimer de care depinde tăria și coeziunea filmului. Acest fenomen este controlabil, întrucît se reflectă în modificări ale viscozității, ale birefrigenței, ale spectrului de absorbție în infraroșu.

Plasticizarea, indispensabilă uneori, este asigurată de prezența în film a unor substanțe nevolatile, cu punct de fierbere înalt și care nu se separă. Plasticizanții reduc tendința la fisurare spontană sau prin impact și conferă filmului flexibilitate și rezistență la întindere printr-un mecanism de descreștere a forțelor intermoleculare, ca urmare a formării de agregate cu moleculele polimerului. Există două tipuri de plasticizare : 1) externă (substanța este adăugată polimerului și poate fi asociată fizicochimic) și 2) internă (substanța este copolimerizată cu polimerul). În ambele cazuri structura plasticizantului trebuie să se asemene cu cea a polimerului și să aibă o solubilitate apropiată.

Adaosul de substanțe solide destinat să micșoreze consumul de solvenți poate fi aplicat, fie alternativ cu filmul prin pudrare sau concomitent.

Proprietățile mecanice, precum și cele reologice ale filmului constituie parametri controlabili importanți pentru prevederea calității produselor. Important este modulul de elasticitate (modulul lui Young), rezistența la tracțiune, forța de deformare permanentă (denumită „yield point"), coeficientul de fricțiune.

Permeabilitatea filmului implică trei procese importante : a) difuziunea gazelor ; b) sorbția și permeația vaporilor de apă și c) dializa componentelor solubile prin filmul intact sau modificat. Aceste procese sînt influențate de polaritatea filmului care favorizează permeabilitatea la apă, dar se opune difuziunii oxigenului. Filmele cristaline sînt mai impermeabile. Adaosul de ftalați ca plasticizanți favorizează sorbția apei.

Unele comprimate retard se bazează pe acoperirea cu un film rezistent, care, însă, permite o rapidă dializă a substanței medicamentoase.

E. Savopol

DESPRE SUSPENSIILE FARMACEUTICE, **W. Horsch**, Pharmazie, 1966, vol. 21, nr. 5, p. 109—114

Autorul include între suspensii : 1) suspensiile de uz extern ; 2) suspensiile orale ; 3) pastele ; 4) unele baze de unguent (de exemplu : baza de stearat de amoniu cu exces de acid stearic); 5) masele pentru umplut cavernele în tratamentul tuberculozei; 6) pastele hidrofile ; 7) supozitoarele-suspensii ; 8) suspensiile injectabile ; 9) colirele-suspensii ; 10) capsulele gelatinoase cu un conținut de substanțe insolubile suspendate în ulei ; 11) pilulele prelucrate prin metoda picurării ; 12) pilulele prelucrate prin metoda clasică ; 13) conservele de sînge.

Autorul discută cîteva exemple de suspensii : fluide (suspensia de oxid de zinc, oxitetraciclina, procain-penicilină) și solide (supozitoare). Este prezentată o formulă pentru suspensia de oxitetraciclină (OT) : OT-ClH 10,8; apă 40,0; sirop simplu 80; mucilagiu de aethoză 8% 40; lecitin 0,5; vanilin 1,5; alcool 13; acetat de sodiu 4,2; apă 10. De asemenea, sînt date condițiile de prelucrare ale unei suspensii fluide : 1) finețea pulberii între 5 și 10 μm; 2) stabilizarea cu metilceluloză sau polivinil pirolidonă ; 3) micșorarea diferenței dintre densitatea substanței suspendate și a fazei apoase prin adaos de sorbită; 4) îmbunătățirea redispersării prin acoperirea particulelor substanței insolubile cu un film fin de lecitină ; 5) evitarea aderenței pulberii pe pereții flaconului prin utilizarea de flacoane siliconizate.

Discutînd criteriile de calitate, autorul atrage atenția asupra faptului că acolo unde viteza de sedimentare nu se poate aprecia vizual, este necesară luarea de probe repetate, determinarea procentului de substanță insolubilă și aplicarea formulei de stabilire a împrăștierii relative.

$$S_{rel} = \pm \sqrt{\frac{\sum (x_i - x)^2}{N-1}} \cdot \frac{100}{X} \ \%,$$

în care x_i este rezultatul individual;

$$X = \frac{\sum x_i}{N}$$ — media rezultatelor individuale ;

N = numărul de rezultate.

E. Savopol

PERSISTENŢA CONTAMINĂRII MICROBIENE A BAZELOR DE UNGUENTE, **P. Antolik, J. Hudek,** Čsl. Farm., 1966, vol. XV, nr. 3, p. 146—148

Autorii studiază supravieţuirea a cinci tipuri de microorganisme sporulate şi nesporulate (*Escherichia coli, Micrococcus pyogenes var. Aureus, Bacillus subtilis, Saccharomyces cerevisiae* şi *Penicillium chrysogenum)* în diferiţi excipienţi pentru unguente (vaselină albă, vaselină flavă şi lanolină), în condiţii de conservare la 4 şi 20° pe o perioadă de timp cuprinsă între 1 zi şi 1 an.

Chiar după o perioadă scurtă de conservare (15—30 de zile), *Escherichia coli* şi *Micrococcus pyogenes* nu mai pot fi regăsiţi datorită efectului autosterilizant al acestor baze. Dimpotrivă, celelalte microorganisme au trăit în bazele testate în toată perioada de studiu.

E. Savopol

STABILITATEA ŞI FLOCULAREA PICĂTURILOR DE ULEI ÎN EMULSII DILUATE, **Hiroyuki Mima, Noboyuki Kitamori,** J. Pharm. Sci., 1966, vol. 55, nr. 1, p. 44

Conform legii lui Stokes, viteza de cremare a unei emulsii este dependentă de dimensiunea particulelor, diferenţa densităţii fazelor şi de viscozitate ($\mu = P_1 - P_2$) gd $^2/18\ \eta$). Autorii au constatat că viteza de cremare este dependentă de capacitatea de floculare a particulelor de ulei şi că aceasta depinde de concentraţia picăturilor de ulei, distribuţia pe dimensiuni a particulelor primare şi cantitatea sărurilor existente în sistem. Cremarea apare mai repede la emulsiile concentrate ; aceste emulsii, dacă sînt diluate, nu mai cremează. Fenomenul a fost studiat cu ajutorul unui contor Coulter şi al unui dispozitiv simplu, format dintr-un cilindru de 2 l (d = 9 cm), prevăzut la partea inferioară (la 2 cm de la fund) cu un orificiu lateral cu un ac de seringă, prin care se pot preleva — la intervale diferite — probe de emulsie.

Pentru studierea concentraţiei în ulei a emulsiilor diluate, s-a folosit metoda spectrofotofluometrică, decelîndu-se cantităţi mici de ulei, după fluorescenţa antracenului, care se află dizolvat în acesta la prelucrarea emulsiei.

Rezultatele determinărilor au fost exprimate prin relaţia dintre N/N_0 şi N_0, în care N este cifra dată de contorul Coulter la diferite concentraţii, respectiv numărul de floculate, iar N_0 este cifra maximă obţinută la diluţiile extreme, cînd flocularea nu mai are loc. Aceste rezultate concordă cu teoria lui Smoluckowski asupra cineticii coagulării, potrivit căreia timpul necesar particulelor pentru a coliziona prin mişcarea Browniană este în funcţie de constanta lui Boltzman, temperatură, viscozitatea fazei continue şi numărul de particule iniţiale. În cazul particulelor mici (0,5—0,7 μ), mişcarea Browniană favorizează stabilitatea emulsiilor diluate, împiedicînd coeziunea şi, dimpotrivă, grăbind formarea floculatelor în emulsiile concentrate.

Fenomenul de floculare este reversibil ; de aceea stabilitatea emulsiilor creşte cu diluţia, datorită fenomenului de defloculare, cînd floculatele devin din ce în ce mai mici sfîrşind în a se desface în particulele iniţiale ; ca atare stabilitatea unei emulsii va creşte cu diluţia pînă la completa defloculare a particulelor. Prezenţa clorurii de sodiu influenţează pozitiv, deflocularea.

E. Savopol

CERCETAREA ŞI DETERMINAREA LEVULINATULUI DE CALCIU ÎN PREPARATELE FARMACEUTICE, **R. Biffoli,** Boll Lab. Chim., 1965, vol. 16, p. 571

Gluconatul de calciu, deşi posedă o slabă solubilitate în apă, constituie cea mai răspîndită formă injectabilă de calciu, datorită toleranţei optime endovenoase, în timp ce levulinatul de calciu prezintă pe plan tehnologic, avantajul unei solubilităţi mărite în apă unită cu o toleranţă bună.

Autorul studiază posibilitatea de determinare a levulinatului de calciu conţinut în preparatele farmaceutice, fie ca substituent total sau parţial al gluconatului, adaptînd în scop cantitativ reacţia de identificare bazată pe coloraţia cu nitroprusiat de sodiu. Produsul roşu caracteristic care se obţine se pretează la dozarea cantitativă prin determinarea extincţiei la 500 mm.

E. Savopol

ANTIMICROBIENI PENTRU SOLUŢIILE OFTALMICE, NOTA II, **J. H. S. Foster,** Chem. Aerosol News, 1965, vol. 36, nr. 6, p. 43—46

Selecţionarea unui conservant satisfăcător pentru soluţiile oftalmice este o problemă complexă ; prima condiţie este să fie activ faţă de cel mai periculos agent patogen : *Pseudomonas aeruginosa ;* se cere apoi să fie bine tolerat, să

nu prezinte incompatibilităţi cu componentele active.

Din aceste puncte de vedere, se pot face următoarele observaţii privind conservanţii pentru colire : 1) esterii acidului p-hidroxibenzoic sînt eficaci împotriva *Ps. aeruginosa* numai în concentraţii puternic iritante ; 2) soluţia pentru colire din Codexul britanic, care conţine esterii metilic şi propilic, permite creşterea acestui microorganism ; 3) clorocresolul este un bactericid eficace dar prea iritant şi ca atare nu este recomandat în colirele destinate ochiului lezat ; 4) clorobutanolul acţionează slab ; 5) alcoolul feniletilic, deşi nu este frecvent folosit, poate acţiona îndeosebi asociat cu mercurialii organici ; 6) azotatul fenilmercuric şi timerosalul sînt antimicrobieni activi, dar unele efecte secundare observate la primul au micşorat frecvenţa utilizării ; 7) clorura de benzalconiu este probabil cel mai sigur conservant ; 8) clorohexidina este eficace, dar produce precipitate cu bicarbonaţii, boraţii, fosfaţii şi sulfaţii ; de asemenea, în timp precipită fluoresceina şi fizostigmina. Pe de altă parte eficacitatea sa scade în prezenţa unor substanţe organice.

E. Savopol

PREPARAREA SUPOZITOARELOR ANTIHEMOROIDALE PRIN TURNARE, **G. Regdon, G. Mezey,** Gyogászerészet, 1966, vol. X, nr. 6, p. 220—223

În vederea obţinerii de supozitoare antihemoroidale omogene prin turnare (cu formula *bismuthum tribromphenylicum, bismuthum oxyiodogallicum, aethylium p-aminobenzoicum* şi *clorobutanolum),* autorii au studiat comportarea unor baze de supozitoare prelucrate cu Witepsol H şi diferite adaosuri destinate a mări viscozitatea şi rezistenţa.

În urma studiului, autorii propun următoarele formule pentru baze de supozitoare : 1) glicerin monostearat 5%, polisorbat 20,6%, Myglyol 812,6% şi masă Witepsol H ; 2) glicerin monostearat 5%, polisorbat 20,6%, polietilenglicol 400,5% şi masă Witepsol H.

Rezultatele obţinute arată o bună omogenitate a supozitoarelor (abateri de la medie de maximum $\pm$ 5%), care se poate realiza fără utilizarea unei aparaturi de agitare costisitoare. Controlul clinic a dat, de asemenea, rezultate satisfăcătoare.

Ambalate în foiţă de aluminiu supozitoarele au prezentat o bună stabilitate după 6 luni de conservare.

E. Savopol

STUDII COMPARATIVE CU SUPOZITOARE TURNATE DIN UNT DE CACAO ŞI BAZA WITEPSOL, **I. Kenderes,** Gyógyszerészet, 1966, vol. X, nr. 6, p. 224—228

În prelucrarea supozitoarelor prin turnare se observă, în general, o neomogenitate în repartizarea componentei active datorită scăderii viscozităţii masei la topire. În scopul stabilirii unei baze de supozitoare care să permită prepararea rapidă prin turnare a supozitoarelor, autorul studiază comparativ, din punctul de vedere al omogenităţii, următoarele baze de supozitoare : I) *Butirum cacao,* II) *Adeps pro suppositorio* (Witepsol H), III) amestec de I şi II în proporţiile 20 : 80; 30 : 70; 50 : 50; 70:30.

Urmărirea omogenităţii s-a efectuat calitativ cu fluoresceină (verificîndu-se uniformitatea fluorescenţei secţiunii supozitoarelor) şi cantitativ cu piramidon.

Din rezultatele obţinute se trag următoarele concluzii : 1) supozitoarele prelucrate cu unt de cacao sînt friabile şi prezintă o fluorescenţă neomogenă ; 2) cele mai bune rezultate se obţin cu bazele care conţin Witepsol, prezentînd la 80° o viscozitate suficient de mare pentru a împiedica sedimentarea componentei active în cursul solidificării, o bună conservabilitate la temperatura camerei (chiar în ambalaj de carton) şi un punct de topire în jurul a 37°.

E. Savopol

PREPARAREA SOLUŢIILOR DE UREE ŞI ZAHĂR INVERTIT, **H. H. Dittmer, B. Olms,** Pharm. Praxis, 1965, vol. 20, nr. 1, p. 19—20

Întrucît ureea nu este stabilă la sterilizare prin căldură, autorii recomandă prepararea acestei soluţii în modul următor : se dizolvă 5 g fructoză şi 5 g glucoză în 40 ml apă proaspăt distilată, se filtrează şi se autoclavează timp de 20 de minute la 120°. Într-un flacon separat se dizolvă 30 g uree în 40 ml apă proaspăt distilată şi se sterilizează trecîndu-se printr-un filtru de sticlă sterilizată G-5. Soluţiile se amestecă într-o boxă sterilă în lumina ultravioletă şi se completează la 100 ml cu apă recent distilată sterilizată.

Soluţia poate fi păstrată la răcitor patru săptămîni, prezentînd o bună stabilitate a componentelor.

E. Savopol

STABILITATEA SOLUŢIILOR DE UREE ŞI FRUCTOZĂ, **W. Suss**, Pharmazie, 1965, vol. 20, nr. 1, p. 34-37

Soluţiile de fructoză sînt indicate îndeosebi pentru reducerea presiunii intracraniene ; soluţiile de uree sînt prescrise pentru a reduce traumatismele în chirurgia craniană ; de aceea în practica farmaceutică se întîlnesc tot mai frecvent soluţii injectabile în care ambele componente sînt asociate.

Descompunerea ureei a fost studiată prin testul de stabilitate accelerată şi calculele efectuate conform ecuaţiei lui Arrhenius arată o degradare de 0,12% în 60 de zile la o temperatură de 25°. Experimental s-a găsit o degradare de 0,13%. Degradarea minimă survine la pH = 6,2. Capacitatea de tamponare a soluţiei care conţine 70 g uree, 10 g fructoză şi 90 ml apă a fost mult mărită cînd s-a adăugat tampon de fosfaţi.

E. Savopol

ASPECTE FIZICO-CHIMICE ALE COMPRIMĂRII, **P. L. Seth, P. Speiser**, Pharm. Acta. Helv., 1966, vol. 41, nr. 7, p. 385—405

Sînt discutate fenomenele fizice care survin în cursul comprimării (deformare elastică şi plastică, comportarea la presiune, compresibilitatea componentei active şi a excipienţilor, influenţa presiunii asupra microstructurii comprimatelor, dependenţa între presiune şi tensiunea superficială, dependenţa între microstructură şi caracteristicile comprimatelor, capacitatea de adsorbţie, structura porilor etc.) şi se prezintă aspecte privind compresibilitatea diferitelor substanţe care intră în compoziţia comprimatelor.

Din rezultatele obţinute prin metoda de adsorbţie a gazelor şi porozimetria cu mercur sub presiune, se pot interpreta procesele complexe care intervin la prelucrarea comprimatelor.

E. Savopol

DETERMINAREA RÎNCEZELII ULEIULUI DE PEŞTE, **J. Pokorny, H. Zwain**, Čsl. farm., 1966, vol. 15, nr. 5, p. 232—234

Pentru determinarea rîncezelii uleiului de peşte, în prima fază a oxidării se poate folosi, cu bune rezultate, benzidina şi acidul tiobarbituric ; într-un stadiu mai avansat se poate aplica cromatografia.

Autorii au stabilit în prealabil indicele de peroxid (iodometric după 20 de minute de reacţie), indicele de benzidină (prin metoda Wodeh modificată —după 40 de minute de reacţie la 60° în soluţie cloroformică şi determinarea extincţiei la 430 μm şi indicele de acid tiobarbituric (după 24 de ore de reacţie la 60°, în soluţie izopropanolcloroformică şi determinarea extincţiei la 540 μm).

Din rezultatele obţinute se observă un paralelism între indicele de peroxid şi indicele de acid tiobarbituric ; pe de altă parte, prin accelerarea oxidării cu ajutorul căldurii se observă un paralelism între procentele de oxidare determinate cromatografic şi indicele de benzidină.

Stabilitatea uleiului de peşte poate fi mărită prin conservare într-un loc rece. Izolarea de oxigen joacă un rol important.

Analizele efectuate asupra produselor comerciale arată necesitatea conservării acestora în condiţii mai bune.

E. Savopol

FILTRAREA STERILĂ ŞI STERILIZAREA COLIRELOR, **F. Kochel, P. Frank**, Dtsch. Apoth. Ztg., 1966, nr. 20, p. 692—696

După o prezentare a condiţiilor generale impuse colirelor, autorii recomandă o atenţie deosebită sterilităţii acestei forme farmaceutice. Sînt discutate prepararea aseptică în două tipuri de boxe sterile, filtrarea bacterială prin filtrul de sticlă C-5 şi filtrul de asbest EKS-I şi EKS-II, precum şi prin dispozitivele Millipore, care se pot adapta la seringi (Swinny).

Cu ajutorul filtrelor Millipore HA şi GS, autorii obţin cantităţi mici de colire sterile, folosind, pentru studiu, soluţii de pilocarpină şi de atropină infectate cu diferite microorganisme *(Staphyloccocus pyogenes, Escherichia coli, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa, Bacterium proteus, Baccilus cereus).*

Pentru ochiul lezat este recomandată sterilizarea în flacoanele picurătoare ; acestea trebuie să fie confecţionate din sticlă din prima clasă hidrolitică.

Se propune autoclavarea la 120°, timp de 20 de minute, la soluţiile de EDTA-Na_2, borax, acid boric, fluorescein-natrium, bicarbonat de sodiu (+ 0,001% EDTA Na_2), neostigmin, fenilefrin, rezorcin, bromhidrat de scopolamină (cu pH $<$ 7) şi sulfat de zinc. Se recomandă sterilizarea prin filtrare la substanţele

termolabile : adrenalină, dionin, eumidrin, atropin, carbacol, cocain, homatropin, mintacol (se vor evita metalele), ezerină, pilocarpină, procaină, scopolamină, tetracaină.

Sterilizarea la 100° este recomandată numai în cazuri excepționale pentru dionină, eumidrină, atropină, cocaină, pilocarpină.

În încheiere sînt prezentate diferite ambalaje industriale de colire cu pipete sterilizate cu oxid de etilen.

E. Savopol

CONSIDERAȚII ASUPRA PREPARATELOR MAGISTRALE DERMATOLOGICE, **J. Oslet**, J. Pharm. belg., 1966, vol. XXI, nr. 3—4, p. 163—173

Autorul discută avantajele noilor excipienți pentru unguente în lumina teoriilor moderne privind penetrația transfoliculară și percutanată, legată de activitatea termodinamică și coeficientul de difuziune a medicamentului.

În capitolul referitor la prepararea unguentelor, se dă o atenție deosebită fineței substanțelor încorporate a căror dimensiune variază — după autori — de la 5—10 μ la 50—60 μ. Sînt prezentate cîteva mijloace de obținere a pulberilor fine [de exemplu : acetatul de dihidrocortizon se dizolvă în amestecul de diclormetan : alcool absolut (3 : 1) și apoi soluția se evaporă] și se insistă asupra necesității „porfirizării prin moara cu 3 valțuri" (de la particule de 150—210 μ se ajunge la particule de 20—50 μ).

O atenție deosebită este dată problemei conservării, în special combaterii rîncezelei (autooxidarea gliceridelor întovărășită de acumularea de peroxizi și hidroperoxizi, care, ulterior, se transformă în hidroacizi, aldehide, lactone). Întrucît capacitatea de autooxidare este dependentă în special de structura spațială și activarea substanței și în al doilea rînd de nesaturarea moleculei, în combaterea rîncezelei trebuie să se țină seama de mai mulți factori favorizanți : pH alcalin ; cantitatea de oxigen ; temperatura (după Charonnat o scădere a temperaturii cu 10° diminuează la jumătate viteza de reacție) ; lumina ; prezența metalelor în urme (Cu, Al, Fe, Cr, Ni, Sn) ; radiațiile ionizante și ultrasonore.

În afara blocării ionilor metalici cu complexonă, se discută antioxidanții (α-tocoferolul, esterii acidului galic, palmitatul de ascorbil, spanul), hidrostabilizanții (glicerina, glicolii, sorbitolul) și conservanții (parabeni, acidul sorbic).

În încheiere, se discută condiționarea legată de componenta activă, dar și de excipienți (alcoolii cu lanț lung depun o peliculă albă pe pereții tubilor de aluminiu, soluția 5% de polisorbat 60 corodează tuburile de staniu, polietilenglicolii sînt incompatibili cu plasticele pe bază de polivinil sau polietilen ; lauratul de polietilenglicol și miristatul de izopropil sînt incompatibile cu polistirenul). Sînt prezentate, în continuare, monografii de excipienți (alcool cetilic, stearilic, cetostearilic, cetilstearilsulfat de sodiu, laurilsulfat de sodiu, alcooli de lînă, alginat de sodiu, bentonită, cetomacrogol-1 000, metilceluloză, carboximetilceluloză sodică, ulei de arahide hidrogenat, miristat de izopropil, ester oleil-oleic (cetiol), perhidrosqualen (squalan), silicone, dimetilpolisiloxan (dimeticon), span, *Tween*, stearați de polioxietilenglicol, polioxil-40-stearat), precum și 24 de formule de baze moderne de unguent.

E. Savopol

EMULSII A/O PREPARATE PRIN PRESIUNE REDUSĂ. OMOGENIZARE CAPILARĂ. NOTA I, **C. David Fox, Ralph F. Shangran**, J. Pharm. Sci., 1966, vol. 55, nr. 3, p. 318—323

Autorii au construit un aparat de emulsionare, care constă din doi cilindri hidraulici modificați, interconectați cu un ac de seringă. Componentele emulsiei sînt introduse într-unul din cilindri și apoi acesta este închis. Prin alternarea presiunii pe pistoanele cilindrilor, emulsia este forțată a trece repetat prin ac și suferă efectul de forfecare, necesar omogenizării, o perioadă de timp care poate fi prelungită pînă la 12 ore.

Evaluarea calităților emulsiei s-a demonstrat cu ajutorul unui vîscozimetru rotarțional, trasîndu-se curbe de curgere, care au arătat, pentru aceste emulsii o comportare plastică. În condiții de forfecare scăzută, este necesară prezența monooleatului de manită (Arlacel A) în proporții de 10—20%, viteza coalescenței particulelor fiind invers proporțională cu concentrația surfactantului pentru emulsiile de apă în ulei mineral.

Cea mai fină dispersie s-a obținut cu un capilar scurt și cu un diametru mai larg. Prelungirea operației nu este necesară, mai ales dacă se lucrează cu o viteză mai mare.

E. Savopol

STABILITATEA BAZELOR DE UNGUENT ANHIDRE ȘI HIDRATATE CONȚINÎND ULEI DE SOIA SOLIDIFICAT, **W. Wisinewski, Z. Golucki,** Acta. Pol. pharm., 1966, vol. XXIII, nr. 3, p. 235—238

Autorii studiază patru formule de unguent conținînd : a) ulei de soia (S) 31,25; ulei de parafină (P) 31,25; glicerină (G) 18,75; *Tween 80* (T) 6,25 și alcool cetilic (C) 12,50; b) S 25, P 25, G 15, T 5, C 10 și apă 20; c) S 31,25; P 31,25; G 18,75 și monostearat de glicerol (M) 18,75; d) S 25, P 25, G 15, M 15 și apă 20.

Aceste baze de unguent au fost urmărite 6 și 12 luni în ceea ce privește variațiile indicelui de peroxid, dependent de modul de conservare (sticlă brună, incoloră și tub de aluminiu), în prezența antioxidanților [butilhidroxitoluen (BHT), butilhidroxianisol (BHA), propilgalat (PG), cetilgalat (CG), octilgalat (OG) și laurilgalat (LG)] și în absența acestora.

Rezultatele obținute conduc la următoarele concluzii : 1) BHA, CG și OG sînt cei mai eficace antioxidanți pentru bazele grase care conțin monostearat de gliceril ; 2) BHA și PG sînt cei mai buni antioxidanți pentru emulsii O/A; 3) CG este cel mai bun antioxidant pentru emulsii A/O; 4) emulsiile O/A sînt cele mai puțin sensibile la oxidare; 5) cele mai bune recipiente sînt tuburile de aluminiu și borcanele brune.

E. Savopol

CĂRȚI NOI INTRATE ÎN BIBLIOTECA CENTRULUI DE DOCUMENTARE MEDICALĂ

HANO, J. Farmakologia i farmakodynamika (Farmacologie și farmacodinamie). Wydanie 3. Warszawa, P.Z.W.L., 1965, 563 p. cu ilustr.

615 — Cota 615/H 23
Cota CDM 17832

DÉROT, M. et ASSAN, R. Comment prescrise les diurétiques, Paris, Expresion Scientifique Française, 1965, 8 p. (Comment prescriere).

615.761:615.14
615.14:615.761 — Cota 615.76/D 33

UDENFRIEND, SIDNEY. Fluoresțentnîi analiz v biologhii i mediține. Traducere din l. engleză (Analiza fluorescentă în biologie și medicină). Moskva, Mir, 1965, 484 p.

61:544.65 — Cota 61/U 16

KARLSON, P. Zaklady biochemie. (Principiile biochimiei). Praha, A.N.C.A.V., 1965, 441 p. cu ilustr. (Ceskoslovenska Akademie Ved).

577.1 — Cota 577.1/K 22

DAWES, EDWIN, A. Kvoutitativni problemy y biochemii. Traducere din l. engleză. (Problemele cantitative ale biochimiei). Praha, N.C.A.V., 1965, 304 p. (Ceskoslovenska Akademie Ved).

577.1:545 — Cota 577.1/D 25

Deutsches Arzneibuch 7. Ausgabe. Herausgegeben vom Minister für Gesundheitswesen auf Grund des S 15, Absatz 3 des Arzneimittelgesetzes vom 5 Mai 1964 (Gesetzblatt 1, Seite 101), vol. 1—4+2 Lieferung. Berlin, Akademie-Verlag, 1964—1965, 5 vol. Vol. 1, 1964 XLIV + 556 p., vol. 2, 1964, 320 p., vol. 3, 1964, 320 p., vol. 4, 1964, 320 p., 2 Lf., 1965 LII + 556 p.

615.11 (430) — Cota 615.11/D 35

MOELWYN-HUGUES, E. A. — Physical chemistry. Second revised edition. Oxford, Pergamon Press, 1964, 1334 p. cu ilustr.

541 — Cota 541/M 84

SOMMAIRE

Revue Générale

Page

C. Iliesco, I. Mateesco — *La préparation de l'eau distillée et la stérilisation à l'aide des résines échangeuses d'ions* 577

G. Rácz, J. Spielmann, Carolina Lázár-Szini — *Plantes utilisées dans le traitement des helminthiases* 589

Travaux originaux. Recherches expérimentales

V. Ciocănelea, Aurelia Rub-Saidac, Otilia Bugnariu, Adriana Popovici, Viorica Filipaş, I. Căpuşan, Cornelia Pop-Sleam, Antonina Stern, A. Teodor — *Études en vue de l'élaboration de nouveaux onguents de protection hydrophobes* 595

Technique. Rationalisation du travail

H. Beral, Maria Prodesco — *Contribution à l'étude de la détermination quantitative du produit Lasix des comprimés* 603

Ecaterina Popa-Bureă, Rodica Păiuşan, V. Pilea, Ludmila Dorin, Natalia Zaharia — *Influence de la forme et des dimensions des cristaux de certains hormones sur la stabilité des suspensions aqueuses parentérales (I)* . . 607

Maria Miresco, D. Monciu, Teodorina Popesco — *Contribution au dosage du P.A.S. sodique en milieu non-aqueux* 611

Organisation pharmaceutique

C. Ivan, Gr. Pîrvulesco — *Contribution à la connaissance de la législation concernant l'organisation et le fonctionnement du réseau pharmaceutique de notre pays* 615

L'activité de l'Union des Sociétés des Sciences Médicales 619

Chronique 620

Comptes-rendus 622

Livres nouveaux reçus par la bibliothèque du Centre de Documentation Médicale

INHALT

Allgemeinreferate

Seite

C. Iliescu, I. Mateescu — *Herstellung von destilliertem Wasser und Sterilisation mit Hilfe von Ionenaustauschharzen* 577

G. Rácz, J. Spielmann, Carolina Lázár-Szini — *In der rumänischen Volksmedizin für die Behandlung von Wurmerkrankungen verwendete Pflanzen* 589

Originalbeiträge, Experimentelle Untersuchungen

V. Ciocănelea, Aurelia Rub-Saidac, Otilia Bugnariu, Adriana Popovici, Viorica Filipaș, I. Căpușan, Cornelia Pop-Sleam, Antonina Stern, A. Teodor — *Studien zur Erabeitung neuer wasserundurchlässiger Schutzsalben* . . 595

Technik, Arbeitsrationalisierung

H. Beral, Maria Prodescu — *Zur mengenmässigen Bestimmung des Präparats Lasix in Tabletten* 603

Ecaterina Popa-Burcă, Rodica Păiușan, V. Pilea, Ludmila Dorin, Natalia Zaharia — *Einfluss von Form und Grösse der Kristalle gewisser Hormone auf die Stabilität der parenteralen wässerigen Aufschwemmungen (I)* . . 607

Maria Mirescu, D. Monciu, Teodorina Popescu — *Zur Dosierung von Natrium-PAS in nichtwässerigen Medium* 611

Apothekenwesen

C. Ivan, Gr. Pîrvulescu — *Zur Kenntnis der Gesetzgebung hinsichtlich Organisation und Tätigkeit des Apothekennetzes in Rumänien* 615

Aus der Tätigkeit der Verbandes der Gesellschaften für medizinische Wissenschaften 619

Chronik 620

Referate 622

Neue Bücher in der Bibliothek des Medizinischen Dokumentationszentrums

CONTENTS

General reports

Page

C. Iliescu, I. Mateescu — *The preparation of distilled water and its sterilization with ion exchange resins* 577

G. Rácz, J. Spielmann, Carolina Lázár-Szini — *Plants used in Rumanian folk medicine in the treatment of helminthiasis* 589

Original Works, Experimental Investigations

V. Ciocănelea, Aurelia Rub-Saidac, Otilia Bugnariu, Adriana Popovici, Viorica Filipaș, I. Căpușan, Cornelia Pop-Sleam, Antonina Stern, A. Teodor — *Study in view of the preparation of new protective hydrophobe onguents* 595

Technique. The rationalization of Work

H. Beral, Maria Prodescu — *Contribution to the study of quantitative determination of Lasix tablets* 603

Ecaterina Popa-Burcă, Rodica Păiușan, V. Pilea, Ludmila Dorin, Natalia Zaharia — *Influence of the shape and size of the crystals of certain hormones on the stability of parenteral aqueous suspensions (I)* 607

Maria Mirescu, D. Monciu, Teodorina Popescu — *Contributions to the determination of sodic PAS in a nonaqueous medium* 611

Pharmaceutical Organization

C. Ivan, Gr. Pîrvulescu — *Contributions to a closer understanding of the laws concerning the organization and operation of the pharmaceutical network in our country* 615

From the activity of the Union of the Societies of Medical Sciences . . . 619

Chronicle 620

Reports 622

New books in the library of the Center of Medical Documentation

СОДЕРЖАНИЕ

Общие рефераты

стр.

К. Илиеску, И. Матееску — *Приготовление дистиллированной воды и ее стерилизация при помощи ионообменных смол* 577

Г. Рац, Ж. Шпильманн, Каролина Лазэр-Сини—*Лекарственные растения, применяемые в румынской народной медицине для лечения гельминтиозов* . . 589

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

В. Чокэнеля, Аурелия Руб-Сайдак, Отилия Бугнариу, Адриана Попович, Виорика Филипаш, И. Кэпушан, Корнелия Поп-Слеам, Антонина Штерн, А. Теодор — *Исследования в целях получения новых защитных гидрофобных мазей* 595

Техника. Рационализация труда

Г. Берал, Мария Продеску — *К вопросу количественного определения содержания препарата лаксис в таблетках* 603

Екатерина Попа-Буркэ, Родика Пэюшан, В. Пиля, Людмила Дорин, Наталия Захария — *Влияние формы и величины кристаллов некоторых гормонов на стабильность водных взвесей для парентерального вcase. Сообщение I* . 607

Мария Миреску, Д. Мончу, Теодорина Попеску — *К вопросу количественного определения натрия-ПАСК в безводной среде* 611

Организационные вопросы

К. Иван, Г. Пырвулеску — *К вопросу законодательства в связи с организацией и функционированием сети аптечных учреждений Социалистической Республики Румынии* 615

Из жизни Объединения обществ медицинских наук 619

Хроника 620

Рефераты 622

Новые книги, поступившие в библиотеку бухарестского Центра медицинской документации

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1983

SUMAR

Referate generale

Pag.

C. Iliescu, I. Mateescu — *Prepararea apei distilate și sterilizarea cu ajutorul rășinilor schimbătoare de ioni* 577

G. Rácz, J. Spielmann, Carolina Lázár-Szini — *Plante utilizate în medicina populară românească în tratamentul helmintiazelor* 589

Lucrări originale. Cercetări experimentale

V. Ciocănelea, Aurelia Rub-Saidac, Otilia Bugnariu, Adriana Popovici, Viorica Filipaș, I. Căpușan, Cornelia Pop-Sleam, Antonina Stern, A. Teodor — *Studii în vederea elaborării unor noi unguente de protecție hidrofobe* . 595

Tehnică. Raționalizarea muncii

H. Beral, Maria Prodescu — *Contribuții la studiul determinării cantitative a produsului Lasix din comprimate* 603

Ecaterina Popa-Burcă, Rodica Păiușan, V. Pilea, Ludmila Dorin, Natalia Zaharia — *Influența formei și mărimii cristalelor unor hormoni, asupra stabilității suspensiilor apoase parenterale (I)* 607

Maria Mirescu, D. Monciu, Teodorina Popescu — *Contribuții la dozarea PAS sodic în mediu neapos* 611

Organizare farmaceutică

C. Ivan, Gr. Pîrvulescu — *Contribuții la cunoașterea legislației privind organizarea și funcționarea rețelei farmaceutice din țara noastră* . . . 615

Din activitatea U.S.S.M. 619

Cronică 620

Referate 622

Cărți noi intrate în biblioteca C.D.M

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

N'oubliez pas de renouveler votre abonnement pour l'année 1967 et de bien vouloir noter que les commandes doivent être adressées à : CARTIMEX P.O.B. 134–135, Bucarest – Roumanie, – ou aux firmes suivantes :

ALBANIE (République Populaire d')	Ndermarja Shtetnore e Botimeve-Tirana
ALLEMAGNE (République Démocratique d')	Deutscher Buch Export u. Imp ›rt Leninstr. 16 – Le:pzig 701
ALLEMAGNE (République Fédérale d')	Kubon & Sagner – POB 68 – M¨ınchen 34 – W. E. Saarbach – POB 1510 – 6 Köln
AUTRICHE	Globus Buchvertrieb – Salzgries 16 Wien XX
BELGIQUE	DU MONDE ENTIER – 5. Place de St. Jean – Bruxelles
BULGARIE (République Populaire de la)	Raznoiznos 1, rue Tsar Assen – Sofia
CORÉE (République Populaire Démocratique de la)	Chulphanmul – Phenian
CHINE (République Populaire de la)	Waiwen Shudian – POB 88 – Peking
CUBA	CUBARTIMPEX – Calle Ermita 48/San Petro, Habana
ESPAGNE	Libraria Herder Calle de Balmos 26 – Barcelona
ETATS-UNIS	Fam Book Service 69 Fifth Avenue Suite 8 F New York 10003, N. Y. Continental Publications 111, South Merrnanee Ave. St. Louis, Missouri 63105
FINLANDE	Akatemien Kirjakauppa POB 128 Helsinki
FRANCE	Messageries de la Presse Parisienne 111, Rue Réaumur – Paris II
HOLLANDE	Meulenhoff Beulingstraat 2 Amsterdam
HONGRIE (République Populaire de l')	Kultura POB 149 – Budapest 62
ITALIE	Sc. Co. Lib. Ri. Export – Import, Piazza Margana 33 – Roma
ISRAEL	Haiflepac Ltd. 11, Arlosoroff Street – Haifa. Lepac 15 Ramban Street, Tel Aviv
JAPON	Nauka Ltd. 2 Kanda Zimbochi 2 Chome Kiyoda-Ku – Tokyo
MONGOLIE (République Populaire de la)	Mongolgoskinigotorg Ulan Bator
NORVÈGE	Nortk Bogimport POB 3267 – Oslo
POLOGNE (République Populaire de la)	RUCH Ul. Wilcza 46 – Warszawa
PORTUGAL	Libraria Bucholz Lisboa–Avda Liberdade
ROYAUME-UNI	Collet's Holdings Ltd. Denington Industrial Estate Wellingborough Northants
SUÈDE	CD. C. Fritza Fredgaten 2 – Stockholm 16
SUISSE	Pinkus & Cie Froschaugasse 7 – Zürich
TCHÉCOSLOVAQUIE (République Socialiste de la)	ARTIA Ve Smeckach 30 – Praha I
U.R.S.S.	Mejdunarodnaia Kniga Moskwa G 200
VIETNAM République Démocratique du)	So Xunt Nhap Knap Sach Bao Hai Ba Trung 32 – Hanoi
YOUGOSLAVIE (République Socialiste Fédérative de la)	Jugoslovenska Knijiga Terazije 27 – Beograd FORUM I Vojvode Misica – Novisad Prosveta Terazije 16/1 Beograd

RENSEIGNEMENTS pour échanges ou toutes autres communications concernant les collaborations à : UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE – Bucarest, Rue Progresului 10 – Roumanie

1967 JAN -3

REVUES SCIENTIFIQUES MÉDICALES EDITÉES PAR L'UNION DES SOCIÉTÉS DES SCIENCES MÉDICALES DE LA RÉPUBLIQUE SOCIALISTE DE ROUMANIE

CHIRURGIA	(12 fois par an)
DERMATO-VENEROLOGIA	(6 fois par an)
FARMACIA	(12 fois par an)
FIZIOLOGIA NORMALĂ ŞI PATOLOGICĂ	(6 fois par an)
FTIZIOLOGIA	(6 fois par an)
IGIENA	(12 fois par an)
MEDICINA INTERNĂ	(12 fois par an)
MICROBIOLOGIA, PARAZITOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA	(6 fois par an)
MORFOLOGIA NORMALĂ ŞI PATOLOGICĂ	(6 fois par an)
MUNCA SANITARĂ	(12 fois par an)
NEUROLOGIA, PSIHIATRIA, NEUROCHIRURGIA	(6 fois par an)
OBSTRETICA ŞI GINECOLOGIA	(6 fois par an)
OFTALMOLOGIA	(4 fois par an)
ONCOLOGIA, RADIOLOGIA	(6 fois par an)
OTO-RINO-LARINGOLOGIE	(4 fois par an)
PEDIATRIA	(6 fois par an)
REVISTA SANITARĂ MILITARĂ	(6 fois par an)
SPITALUL	(4 fois par an)
STOMATOLOGIA	(6 fois par an)
VIAŢA MEDICALĂ	(24 fois par an)

Taxele poştale plătite în numerar conform aprobării D.G.P.Tc., nr. 560/16239/1966

I. P. „Informaţia" – c. 3899 | 41.500 | Lei 6

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R

REFERÁLVA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂŢII DE FARMACIE

XII 19.

COLEGIUL DE REDACŢIE:

Redactor responsabil : prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct : farm. dr. V. ZOTTA
Secretari de redacţie : farm. V. STANESCU
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. dr. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj), prof. E. CIONGA, farm. I. CIULEI, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iaşi), farm. Z. FÎRŞIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timişoara). prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureş), farm. A. LABUD (Deva), prof. AL. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MARAŞOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OŢELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN.

11

Noiembrie 1966

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA
str. Progresului 8–10, raion 16 Februarie
Telefon 13.89.73

AVIZ IMPORTANT

În atenția cititorilor revistelor publicate de U.S.S.M.

Uniunea Societăților de Științe Medicale publică un număr de 20 reviste de specialitate. Pentru a vă asigura întreaga colecție a revistelor care vă interesează abonați-vă din timp, deoarece revistele se difuzează numai pe bază de abonamente, al căror cost este arătat în tabelul de mai jos.

Nr. crt.	TITLUL REVISTEI	Nr. de apariții anuale	Costul unui abonament anual
1.	Chirurgia	12	120
2.	Dermato-Venerologia	6	60
3.	Farmacia	12	72
4.	Fiziologia normală și patologică	6	72
5.	Ftiziologia	6	60
6.	Igiena	12	96
7.	Medicina internă	12	108
8.	Microbiologia, Parazitologia, Epidemiologia	6	60
9.	Morfologia normală și patologică	6	72
10.	Munca sanitară	12	36
11.	Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia	6	72
12.	Obstetrica și Ginecologia	6	60
13.	Oftalmologia	4	40
14.	Oncologia și Radiologia	6	72
15.	Oto-Rino-Laringologia	4	40
16.	Pediatria	6	48
17.	Revista sanitară militară	6	48
18.	Spitalul	4	32
19.	Stomatologia	6	60
20.	Viața medicală	24	144

Nu se mai fac abonamente prin factorii poștali, iar publicațiile nu se vor găsi de vînzare la librării, chioșcuri de difuzare a presei, Editura medicală sau U.S.S.M.

Abonamentele pe anul 1967 se fac numai pe un an întreg plătindu-se anticipat și integral costul lor.

Abonamentele se primesc la subfilialele și filialele U.S.S.M., între 15 septembrie și 25 noiembrie 1966.

Instituțiile care nu dispun de fonduri în trim. IV pot să facă abonamente prin comandă fermă pe care o trimit la subfilialele sau filialele U.S.S.M., în aceeași perioadă, cu obligația de a achita costul acestora în trim. I.1967, indicînd în comandă contul de virament al instituției respective.

EDITURA MEDICALĂ

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

VOLUMUL XIV Nr. 11 NOIEMBRIE 1966

Considerații asupra chimiei analitice a beriliului

T. STAN

Laboratorul de toxicologie, Facultatea de farmacie, București

Pînă în 1939, chimia analitică a beriliului s-a ocupat mai mult de analiza minereurilor de beriliu, a unui număr limitat de compuși ai săi și a cîtorva aliaje cu aluminiu și cupru.

Dată fiind importanța pe care a căpătat-o beriliul în ultima vreme, pentru industrie, cît și datorită toxicității sale, care nu poate fi neglijată, a apărut necesitatea depistării urmelor de beriliu din diverse materiale biologice, minerale și medii industriale. Acest fapt a dus, în ultimii ani, la o dezvoltare vertiginoasă a metodelor analitice a beriliului, paralel cu progresele tehnico-științifice, stabilindu-se reactivi sensibili pentru identificarea și dozarea acestui element în diferite materiale; cu alte cuvinte, analiza acestui element, a ionului său, a căpătat o importanță din ce în ce mai mare.

Beriliul, avînd doi electroni pe ultimul strat, generează un cation bivalent Be^{2+}. Raza ionului este de 0,34 și potențialul ionic Z/B = 5,9, fiind unul dintre ionii cu raza cea mai mică. Este capabil de a participa la formarea diferitelor combinații complexe.

Datorită structurii ionului, apar caractere analitice specifice și anume: ionul beriliu este incolor; în soluție apoasă sărurile sale hidrolizează:

$$Be^{2+} + {}_2H_2O = Be(OH)_2 + {}_2H^+$$

Polaritatea oxigenului din molecula apei sau din alți reactivi cu oxigen este mai puternică decît al altor ioni (de exemplu S^{2-}), ceea ce determină ca acest ion să formeze, cu sulfura de amoniu, în soluții apoase, hidroxid de beriliu.

Deși beriliul are numai doi electroni în stratul periferic, ceea ce ne-ar îndreptăți să afirmăm că este un slab polarizant, din cauza razei sale ionice foarte mici, el este capabil de a polariza anumiți atomi sau ioni mai mult decît Mg^{24}. Din această cauză, numărul combinațiilor greu solubile ale beriliului este mai mare decît la Mg^{2+}. Formează, de asemenea, produși complecși, în care cifra de coordinație obișnuită este de 4, uneori 3. Astfel cu ionii halogenilor formează complecși (de adiție) de tipul:

$$Me^{I}_{2}[B\,X_4] \quad \text{sau} \quad Me^{I}[Be\,X_3],$$

dintre care $Na_2[BeF_4]$ are o solubilitate mai mică, solubilitatea scăzînd și mai mult în prezența NaF în exces (A. V. Novoselova).

Din punct de vedere analitic, Be^{2+} se aseamănă, atît cu ionul Al^{3+}, cît și cu ionul Mg^{2+}. Astfel, ca și ionul Al^{3+} (cu care se apropie după structură și rază ionică), sînt reacțiile cu sulfura de amoniu, hidroxizi alcalini și hidroxid de amoniu, acetat de amoniu, complecși cu unii reactivi organici, ca, de exemplu acidul tartric, aluminonă, morină, chinalizarină etc.

Hidroxidul de beriliu, stabil între valorile de pH = 7,5—10 (după Nekrasov începe să precipite la pH 5,7) este un amfolit, cele două funcții (bazică și acidă) avînd valorile :

$$K_b = 5.10^{-11} \quad \text{și} \quad K_a = 2.10^{-30}$$

Aceasta înseamnă că $Be(OH)_2$ se dizolvă în hidroxizi alcalini, formînd hidroxoberilați, în care cifra de coordinație este 4.

$$[Be(OH)_4]^{2-}$$

În schimb nu se dizolvă decît foarte puțin în amoniac, deoarece acesta din urmă nu creează pH necesar dizolvării (asemănare cu Al^{3+}).

Se aseamănă cu ionul Al^{3+}, cît și cu Mg^{2+} și prin proprietatea de a forma sulfați dubli (alauni, schoenite) cu o solubilitate însă mai redusă.

De exemplu $K_2Be(SO_4)_2$.

Ca și ionul Al^{3+}, cationul Be^{2+} formează combinații complexe colorate caracteristic cu reactivii organici. Aluminona (aurintricarboxilatul de amoniu) formează un complex stabil de culoare roșie ; alizarina S (1,2-dioxentrachinon-3-sulfonatul de sodiu) formează în mediu slab acid un complex roșu solubil ; morina (tetrahidroxiflavonol), în mediu tampon (acid acetic-acetat) dă o fluorescență verde.

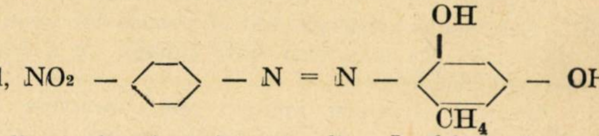
Întrucît face trecerea între Al^{3+} și Mg^{2+} prezintă reacții comune cu acești cationi.

Chinalizarina $C_{14}H_4O_2(OH)_2$, în mediu alcalin, în prezența sărurilor de beriliu, își schimbă culoarea, producîndu-se un viraj de la violet la albastru.

Cu naftazarina $C_{10}H_4O_2(OH)_2$, dă o colorație roșie-violetă ; ionii Al^{3+} și Mg^{2+} interferează reacția.

Cu difenilcarbazida $(C_6H_5NH\text{-}NH)_2CO$, în soluție alcoolică, ionul Be^{2+} formează o colorație galbenă închisă.

P-nitro-benzen-azoorcinol,



formează cu Be^{2+} în mediu alcalin o colorație roșie portocalie. La fel reacționează curcumina.

Beriliul se aseamănă cu Mg^{2+} prin următoarele reacții :

— Cu fosfații alcalini sau de amoniu formează un fosfat dublu de beriliu și amoniu greu solubil ; reacția decurge la cald și în mediu neutralizat cu NH_3.

— Cu carbonații alcalini și de amoniu formează carbonați bazici, de tipul $BeCO_3\text{-}3Be(OH)_2$. Carbonatul de beriliu este solubil în exces de reactiv și mai ales în exces de carbonat de amoniu cu formarea unei sări duble de tipul : $Me_2[Be(CO_3)]$.

— Cu oxina formează un complex (oxinat de beriliu), care este însă solubil la pH = 4,5.

CERCETAREA BERILIULUI ÎN MATERIALE BIOLOGICE

Deoarece toxicii minerali contractă combinații, în parte sau total, cu unii dintre constituenții normali ai organismului, formînd metaloproteine, proprietățile analitice ale beriliului sînt disimulate și nu poate fi identificat printr-o simplă macerație sau digestie a materialului de analizat.

Pentru punerea în evidență a toxicului este nevoie de mineralizarea materiei organice, folosind una din metodele care se întrebuințează în mod curent în laboratoarele de analiză.

a) Distrugerea materiei organice cu clor în stare născîndă (Metoda Fresenius Babo).

b) Distrugerea materiei organice cu amestec sulfonitric (Metoda Denigés modificată).

c) Distrugerea materiei organice prin calcinare. Acest procedeu dă rezultate bune, deoarece oxidul de beriliu rezultat are punctul de topire foarte ridicat.

Indiferent de metoda de mineralizare, izolarea ulterioară a beriliului se face la pH = 9—10 sub formă de $Be(OH)_2$; soluția rezultată după dizolvarea precipitatului în acid sulfuric diluat servește la identificarea Be^{2+}.

În cele ce urmează, voi trece în revistă, în mod foarte succint, principalele metode folosite în analiza acestui element, căutînd să scot în evidență principiul și unele particularități de care analistul trebuie să țină seama.

Dintre metodele chimice, cea gravimetrică, deși mai veche în arsenalul chimiei analitice, cu toate că are tehnică greoaie, își păstrează însemnătatea și astăzi, ea avînd erori de dozare foarte mici.

Date fiind proprietățile analitice asemănătoare ale Be^{2+} cu Al^{3+} și Mg^{2+}, metodele gravimetrice folosesc, atît principii asemănătoare dozării ionului Al^{3+}, cît și ionului Mg^{2+}. Astfel, beriliul se poate doza ca oxid (asemănare cu Al, ca pirofosfat (asemănare cu Mg), cît și sub formă de complecși cu diferiți reactivi organici.

Una dintre metodele cele mai întrebuințate rămîne încă precipitarea acestui element sub formă de hidroxid la pH = 8,5, după care acesta este izolat, uscat și calcinat la greutate constantă. Această metodă are numeroase variante : voi aminti una din ele care permite, totodată, și separarea lui de alte elemente cu caractere asemănătoare.

Această metodă constă în principiu : beriliul formează, cu complexonul III, un complex foarte labil care precipită cantitativ cu amoniacul sub formă de hidroxid (spre deosebire de Al^{3+} și Mg^{2+}). După izolarea precipitatului prin filtrare, se calcinează pînă la greutate constantă (1 100°), obținîndu-se în final BeO.

Brewer (6) a făcut un studiu critic asupra acestei metode, acordînd o atenție deosebită pH soluției în timpul precipitării, pierderilor la filtrare și purității BeO calcinat.

În privința precipitării, Brewer propune o metodă puțin modificată : la soluția de beriliu și complexon, la cald, se adaugă amoniac pînă la pH = 9,6 în prezența albastrului de timol ca indicator. Acest pH = 9,6 trebuie menținut în tot timpul precipitării. După un repaus de 12—24 de ore, precipitatul se izolează și se continuă operațiile indicate mai sus.

Pe baza rezultatelor obținute, Brewer consideră că metoda cu complexon este rapidă și satisfăcătoare, rezultatele fiind în toate cazurile reproductibile.

Rezultate satisfăcătoare dă și metoda de obținere a pirofosfatului de beriliu. Procedîndu-se după tehnica generală, se precipită mai întîi fosfatul dublu de Be și MH_4, apoi după separare se calcinează (900—1 000°) pînă la greutate constantă, cînd se obține $Be_2P_2O_7$.

Curba de termoliză a fosfatului dublu Be $NH_4PO_4.6H_2O$ arată că deshidratarea sării începe la 30°, și continuă lent, fără a avea un palier net deosebit. Formarea pirofosfatului se realizează de la 640°, palierul orizontal prelungindu-se pînă peste 1 000°. Această curbă de termoliză ne permite să folosim tehnica cea mai bună pentru un dozaj gravimetric. Pentru a se asigura și separarea de alți cationi cu proprietăți asemănătoare, în soluția în care se găsește Be^{2+} se adaugă complexon II sau III și din mediu în condiții determinate de pH se precipită fosfatul dublu de Be și amoniu.

Partea (43) recomandă precipitarea cantităților mici de beriliu (0,06—0,34 mg) cu o soluție de triclorură hexaamoniucobalt $[Co(NH_3)_6]Cl_3$, în mediu de complexon, amoniac și carbonat de amoniu. Precipitatul obținut are compoziția: $[Co(NH_3)_6] \cdot (H_2O)_2 Be_2 ((CO_3)_2(OH)_3, 3H_2O$, formă sub care se cîntărește.

Cu ajutorul metodelor gravimetrice, se pot face determinări de cantități de beriliu cuprinse între 1 mg și 1 g. Precizia, în cazul conducerii analizei în condiții speciale, poate fi de aproximativ ± 1%.

Metodele volumetrice prezintă avantaj față de cele gravimetrice prin expeditivitatea lor și uneori folosind reacții specifice și o selectivitate mai accentuată. Acestea pot fi clasificate astfel:

a) metode acidobazice;

b) metode redoxometrice;

c) metode care au la bază reacția de formare de combinații complexe cu fluorurile alcaline;

d) metode indirecte, care au la bază o reacție de precipitare a ionului de Be^{2+} cu unul din reactivii săi obișnuiți, după care se dozează, fie excesul de reactiv, fie reactivul fixat de Be^{2+} după o prealabilă disoluție.

Voi trece în revistă metodele volumetrice cele mai importante.

Astfel, o sare de beriliu se poate titra cu o soluție de hidroxid alcalin, în prezența fenolftaleinei, notîndu-se momentele începerii precipitării și cel al începutului dizolvării.

Cernikov I. și Guldina E., pentru a asigura prinderea exactă a acestor două momente, titrează, în prezența a doi indicatori, metiloranjului și fenolftaleina, la primul indicator titrînd aciditatea inițială a soluției. În dozajul potențiometric se produce un salt aproximativ de 0,3 V între pH 5 și 5,2.

O metodă mai veche (B. Classmann și B. Evans) folosește proprietatea sărurilor de beriliu de a hidroliza, iar aciditatea rezultată eliberează iodul dintr-o soluție de iodat-iodură, care apoi este titrat cu tiosulfat de sodiu.

Alt grup de metode se bazează pe formarea combinației complexe $Me^{I}_{2}(BeF_4)$ la tratarea $Be(OH)_2$ cu un exces de fluorură alcalină; soluția devine bazică prin punerea în libertate a 2 OH^-, care sînt titrați cu o soluție de acid în prezența unui indicator (de exemplu, fenolftaleina, chinalizarina etc.). Lucrările lui Zolatukina ca și ale lui Mac și Bankes arată că prin această metodă se obțin totdeauna rezultate mai mici.

Se mai poate doza volumetric Be cu ajutorul reactivului salicilat-clorură, folosind pentru determinarea punctului de echivalență 8-hidroxichinaldină și apoi titrarea indirectă complexometrică cu EDTA.

Florance și Farrar descriu o metodă nouă pentru determinarea titrimetrică a beriliului, din diferite amestecuri, folosind sulfosalicilatul de sodiu și indicatorul arsenezo. Proba de analizat, căreia i s-a adăugat mai întîi EDTA-Na_2 pentru complexarea elementelor străine și un exces bine determinat de sulfosalicilat de sodiu, este titrată fotocolorimetric cu o soluție etalon de sulfat de beriliu, folosind ca indicator arsenazo.

Merită menționată și metoda Das și Athavale, care constă în precipitarea Be^{2+} sub formă de $BeNH_4PO_4$, separarea și dizolvarea acestuia în acid percloric diluat, iar ionul PO_4 din poziția 3 este titrat cu o soluție de $BeCl_3$ în prezența dialilditiocarbamido-hidrazidei ca indicator.

Cu toate că există puține reacții specifice pentru determinarea volumetrică a beriliului, totuși aplicarea unei metode adecvate, în condiții bine stabilite, permite dozarea unor cantități destul de mici de beriliu, ceea ce prezintă o mare importanță practică.

Metodele fizico-chimice prezintă avantaje suficiente, pentru a putea fi aplicate la dozarea beriliului. Ele se pot clasifica în :

a) Metode optice colorimetrice, fluorometrice, spectrometrice, turbidimetrice etc.

b) Metode electrometrice : potențiometrice, conductimetrice, polarografice, amperometrice etc.

c) Metoda radiometrică.

d) Metode de adsorbție.

Metodele optice au la bază reacțiile de culoare, de fluorescență etc. pe care le dă ionul de Be^{2+} cu diferiți reactivi, formînd, de cele mai multe ori, lacuri.

Metodele colorimetrice. Pînă în prezent s-au elaborat o serie de metode colorimetrice care au ca principiu reacțiile ionului Be^{2+} cu acidul sulfosalicilic, acetil-acetonă, aluminonă, morină etc., din care rezultă combinații complexe.

Dintre metodele mai frecvent utilizate, vom menționa următoarele :

1. *Determinarea beriliului cu acid sulfosalicilic.* Beriliul formează cu acidul 5-sulfosalicilic, la pH=10, un complex incolor, care se caracterizează printr-o absorbție maximă în spectrul ultraviolet la 317 mμ.

Acest complex a fost studiat de Meek și Banks. Influența Al^{3+} este înlăturată cu ajutorul EDTA-ului. pH trebuie să fie cuprins între 9,2 și 10,5. La pH mai alcalin complexul se descompune cu formare de berilați. Sensibilitatea este cuprinsă în intervalul de concentrații de 0,001 5—0,230 ‰.

2. *Determinarea beriliului cu acetil-acetonă.* Acest il-acetona, în forma ei anolică, formează cu beriliul un complex solubil în cloroform cu un maxim de absorbție la 295 mμ. Extracția cu cloroform (pH — 7—8) a complexului format îl separă de alte elemente care interferă reacția, iar îndepărtarea excesului de acetil-acetonă se face din extractul cloroformic prin spălări cu NaOH diluat.

Metoda este foarte sensibilă, permițînd determinarea unor cantități pînă la 0,25 μg beriliu.

3. *Determinarea beriliului cu aluminonă.* Beriliul reacționează cu aluminona, în mediu alcalin, dînd o colorație caracteristică. Reacția se execută în prezența complexonului III, care împiedică precipitarea elementelor obișnuite ca Al, Cu, Zr, Mn, Fe, Ni, Zn, și Ti. Măsurarea extincției se face la 515 mμ, la 20 de minute după adăugarea soluției de aluminonă. Excesul de complexon influențează foarte puțin intensitatea culorii.

4. *Determinarea beriliului cu morină.* Beriliul reacționează cu morina, în mediul alcalin, formînd un compus solubil, cu fluorescență galbenă-verzuie. Prezența complexonului face ca reacția să devină foarte specifică.

Sensibilitatea metodei este de 0,07 μg la o diluție de 1 : 710 000. Reacția poate fi executată chiar în prezența unui exces 2 000 ori de Al, Fe, Mn și Ca. Absorbția soluției se măsoară față de o probă martor la 630 mμ.

Reactivul morina, folosit în prezența EDTA și KCN, este specific pentru beriliu. Cantitatea de EDTA și KCN poate fi mărită pentru a evita interferența ionilor străini, cu condiția ca pH să se ajusteze la 11—11,2.

Este o metodă sensibilă, cu reactivi stabili, selectivă și reproductivă.

5. *Determinarea beriliului cu eriocromcianină R.* Beriliul reacționează cu eriocromcianină R. la un pH 9,8, formînd un complex roșu, cu o absorbție maximă la 512 mμ.

Complexul eriocromcianină R. este destul de stabil la pH = 9,8. Metoda este aplicabilă pînă la o sensibilitate de 10 μg.

6. *Determinarea beriliului cu p-nitrofenilazoorcinol.* Metoda se bazează pe proprietatea ionului Be^{2+} de a forma cu reactivul, în mediul alcalin, un complex de culoare roșie-brună, cu un maxim de absorbție la 525 mμ. Ea și-a găsit apli-

cație la determinarea beriliului din aer, cu rezultate satisfăcătoare. Sensibilitatea ei fiind de 5 μg.

7. *Determinarea colorimetrică indirectă a beriliului.* Se bazează pe precipitarea beriliului sub formă de $BeNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$, în prezența EDTA și determinarea colorimetrică a precipitatului format sub formă de acid molibdofosforic. Sensibilitatea metodei este de 2 ppm Be cu o precizie de ± 5%.

8. *Metode fluorometrice.* Aceste metode, ca și cele colorimetrice, folosesc reactivi destul de variați, cum sînt : morina, chinizarina, 8-hidroxichinaldina etc. Literatura de specialitate menționează că morina este unul dintre cei mai sensibili reactivi ai beriliului, din care cauză acest reactiv este cel mai des folosit în determinările fluorometrice.

Condițiile experimentale au variat de la cercetător la cercetător, în funcție de aparatură, puritatea și concentrația morinei, alcalinitatea etc.

Laitinen și Kovalo au arătat că intensitatea fluorescenței este influențată de temperatură, concentrația morinei și NaOH. Această metodă a suferit numeroase modificări, dintre care amintim pe cea adusă de Sill și Willis, care au folosit-o la determinarea cantităților foarte mici de Be. Pentru aceasta folosesc un sistem-tampon, un reactiv-tampon intern și agenți de complexare (EDTA, DTPA) care să înlăture interferențele produse de alți ioni.

Limita de sensibilitate stabilită de cei doi autori este de 0,5 μg într-un volum de 25 ml.

Ulterior, Riving și Grimandi au perfecționat metoda lui Sill și Willis, precizînd concentrațiile în agenții complexanți. Sensibilitatea metodei perfecționate merge pînă la 2 ppm.

În concluzie, putem spune că metodele fluorometrice, în comparație cu cele colorimetrice, sînt rapide, precise, sensibile, se execută cu un utilaj simplu (fluorometru), putîndu-se determina cantități de beriliu (în cazul morinei) pînă la 0,004 μg.

Metoda spectrometrică de emisie. Date fiind avantajele prezentate de spectrometrie, în analiza cantităților foarte mici de beriliu se folosesc metodele spectrometriei de emisie. În mod frecvent, aceste determinări se fac în comparație cu o probă standard. Printre metodele folosite mai mult amintesc metoda stratului pe beriliu catodă, care are o sensibilitate foarte mare, putîndu-se determina cantități de beriliu de ordinul 2.10^{-11} g.

Davis, Parken și Webb, aducînd proba de analizat pe hîrtie și fixînd-o între electrozii de grafit, au reușit să determine beriliul pînă la concentrația inferioară de 0,003 μg.

În laboratoarele de analiză a frotiurilor și probelor de aer se aplică o metodă modificată, față de cea menționată. Probele colectate pe hîrtia de filtru se așază la catodul de grafit, iar pentru determinare se folosește descărcarea prin arcul de pulsație. Sensibilitatea metodei este de la 0,01 la 2 μg beriliu.

Avantajele acestei metode sînt că în timp de 90 de minute pot fi comparate 20 de probe.

Dezavantajul principal al metodei constă în faptul că rezultatele pot să varieze în mod apreciabil cu starea fizică și compoziția chimică a probei. Totuși, deoarece efectele biologice variază mult mai mult cu mărimea particulelor și compoziția chimică, metoda este acceptabilă, deoarece viteza detectării în detrimentul preciziei este de valoare mai mare, în favoarea prevenirii intoxicațiilor și a controlului sănătății.

Churchill și Gillilson au elaborat o metodă tehnică pentru controlul aerului privind conținutul în beriliu. Curentul de aer este trecut printr-un spațiu în care sînt descărcări electrice, a cărui lumină este împrăștiată de un monocromator pentru obținerea dubletului de beriliu la 3 730° ; înregistrarea se face în mod

continuu cu ajutorul unui fotomultiplicator, al unui amplificator de curent continuu și al unui sistem de înscriere pe o diagramă circulară.

O variantă îmbunătățită constă în înregistrarea la anumite intervale de timp, relativ scurte, în loc de înregistrare continuă.

Folosindu-se aparatură cu înregistrare automată, metodele și-au cîștigat în precizie, rapiditate etc.

Metodele electrometrice. Dintre metodele electrometrice care și-au găsit aplicație în analiza combinațiilor beriliului ar fi de menționat :

— metodele potențiometrice pentru determinarea beriliului sub formă de complex fluorurat, folosind platina ca electrod ;

— metodele conductimetrice pentru determinarea beriliului prin precipitare ca oxalat, fosfat etc. ;

— metodele polarografice.

În ultimul timp s-au publicat numeroase lucrări privind determinarea polarografică a acestui element (de exemplu, Zumar, 1952 ; Stradum, 1958 ; Masek, 1959), prin care s-a căutat a se preciza condițiile tehnice, precum și aspectul teoretic. Gyorbiro (1960) aduce o serie de contribuții la analiza polarografică a beriliului, iar determinările făcute de el în mediu alcalin și în prezența LiCl evidențiază două unde polarografice la pH 3,5—4,4.

Metoda de adsorbție. Dintre acestea amintim metodele cromatografice pe hîrtie și pe coloană.

Metodele cromatografice, folosite pentru determinarea beriliului, nu au luat încă o dezvoltare prea mare, deoarece ele prezintă încă o serie de dezavantaje :

a) sînt de lungă durată ;

b) necesită un control foarte atent al operațiilor ;

c) rezultatele sînt, în majoritatea cazurilor, semicantitative ;

d) gama de concentrații este restrînsă.

În metoda Majundar și Sing, care folosește electrocromatografia, s-a reușit, folosind diferiți electroliți, să se separe beriliul de alte elemente.

Folosirea sistemului izo-propanol-acetilacetonă-HCl a permis separarea prin cromatografie pe hîrtie a cantităților de 10—90 μg beriliu dintr-un amestec de uraniu și titan. Detectarea ionilor s-a făcut cu o soluție alcoolică de cuercetină și soluție ferocianură de potasiu, iar evaluarea cantitativă prin măsurare planimetrică.

În metoda descrisă de Hill, cationii care împiedică determinarea sînt complexați cu EDTA și KCN, iar beriliul este direct pus în evidență cu eriocromcianura R.

În metoda cromatografică indicată de Adler și Alon se folosește ca sistem etil-metilcetonă-HCl — H_2O (1,7 : 1,5 : 1) sau etanol-HCl 5N-X : H_2O(9 : 1 : 1), iar ca reactiv eriocromcianină R., obținîndu-se un spot albastru violet, care poate fi comparat față de o cromatogramă etalon. Se pot determina vizual cantități pînă la limita de 0,002 μg Be.

CROMATOGRAFIA PE COLOANĂ CU RĂȘINI SCHIMBĂTOARE DE IONI

În ultimul timp, metodele cu rășini schimbătoare de ioni au început să-și găsească aplicație din ce în ce mai largă și la determinarea cantităților de beriliu de ordinul μg.

Separarea beriliului a fost studiată de Schubert, Lindenbaum și Westfall. S-a dovedit experimental că dintr-o soluție-tampon (pH=3,5—5) conținînd Be, Al, Cr, Ti și un slab exces de EDTA, trecută printr-o coloană de cationit- NH_4, numai beriliul este adsorbit, de unde poate fi eluat și determinat. De asemenea, s-a demonstrat că din coloana de cationit, beriliul poate fi eluat selectiv cu acid sulfosalicilic 0,02—0,01 M la pH = 3,5—4,5.

O separare cantitativă a Be de Cu şi Ni, folosind cationit — NH_4 şi mediu de carbonat de amoniu a fost efectuată de către Beliavskaia şi Fadeeva.

Din cauza erorilor care rezultă prin aplicarea acestei metode, în domeniul miligramelor putînd merge pînă la 5%, răşinile schimbătoare de ioni nu sînt recomandate pentru determinarea unor cantităţi de beriliu de ordinul submicrogramelor.

Metodele radiochimice. Metodele de măsură folosite în cercetările radiochimice diferă de cele obişnuite, prin faptul că la baza acestora se găseşte măsurarea radiaţiilor emise.

Literatura de specialitate descrie o serie de metode radiochimice care se folosesc la determinarea beriliului.

O metodă satisfăcătoare (Milner şi Edwards) pentru dozarea beriliului constă în măsurarea fluxului de fotoneutroni produs la iradierea probelor cu fotoni de la o sursă de Sb^{124}.

Metoda cu fosfor^{32} (P^{32}) este adecvată pentru determinarea cantităţilor de beriliu, de ordinul miligramelor, în aliaje şi concentrate, după ce, în prealabil, a fost adus sub formă de sulfat. Se precipită cu fosfat de amoniu (P^{32}) în soluţie-tampon la pH = 4,5—5. După separarea prin centrifugare se efectuează măsurătoarea chimică.

Determinarea beriliului din mineralul beril a fost făcută şi cu Fe^{59}.

Precizia metodelor radiochimice curente pare a fi inferioară celor colorimetrice şi fluorometrice.

În plus sursele de energie sînt costisitoare, necesită echipament de protecţie şi măsuri de precauţie deosebite, ceea ce face ca metodele radiochimice să nu poată fi recomandate pentru lucrări curente.

Din cele menţionate, rezultă că analitica beriliului este strîns legată de o vastă întrebuinţare a sa în industrie, cît şi de periculozitatea pe care o prezintă acesta şi compuşii săi, pentru sănătatea muncitorilor. Acest fapt a determinat pe unii cercetători să facă studii minuţioase pentru depistarea urmelor de beriliu, în diverse materiale şi medii industriale, prin metode variate şi de mare sensibilitate, în scopul luării de măsuri care să prevină accidentele de muncă, cauzate de beriliul şi compuşii săi.

BIBLIOGRAFIE

ALIMARIN J. M., GIDALO I. M. — *Vest. Mosk. Univ.*. 1956, nr. 5, p. 55.
ADAM J. A., BOOTH E., STRICKLAND J. D. H. — *Ann. Chim. Acta*, 1952, nr. 6, p. 462.
ADER D., ALON A. — *Analyst*, 1961, vol. 88, p. 125—129.
AGRINIER H. — *Ann. Chim. Acta*, 1960, nr. 12.
ALEXEEVSKI E. V., BOLT R. K., MUSAKIN A. P. — Analiza cantitativă, Ed. tehnică, 1955, p. 519—545.
BREWER P. I. — *Analyst*, 1954, vol. 77, p. 919.
BANKS CH. V. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, vol. 81, p. 6 159.
BLOK N. I. — Analiza chimică calitativă, Ed. tehnică, Bucureşti, 1955, p. 239—242.
BELIAEV A. P. — Okizî berillia, Moscova, 1962.
BELIAEV I. A. — Metalurgia metalelor uşoare, Metalurghizdat, Moscova, 1949.
BY SHUNJI UMEMOTO — *Bull. chem. Soc. Jap.*, 1956, vol. 29, nr. 8, p. 845—852.
CABRERA A. M., WEST T. S. — *Ann. Chem.*, 1963, p. 311.
CHOLAK J., CINCINNATI — *Arh. industr. Hlth.*, 1959, nr. 2, p. 123—127.
CLEMENT DUVAL — Traité de microanalyse minerale, 1954, p. 235—265.
CUCCI M. W., NEUMAN W. F., NULRYAN B. J. — *Ann. Chem.*, 1949, vol. 21, nr. 1 358.
COOL R. D. — *Chem. Analyst*, 1959, vol. 48, p. 7—8.
DAS S. M., ATHEVALE U. T. — *Ann. Chim. Acta*, 1955, nr. 12, p. 6.
FELDMAN I., HAVILL J. R. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, vol. 74, p. 2 337.
FLORENCE T. M., FARRAR J. YVONNE — *Ann. Chem.*, 1963, p. 712.
GYORBIRO K. — *Acta Chim.*, 1960, vol. 22, nr. 2, p. 225.

GORIUŞINA B. G. — *Zavod Lab.*, 1959, vol. 21, p. 148.
HURE J., KREMER M., LE BERQUER F. — *Ann. Chim. Acta*, 1952, nr. 7, p. 37.
HISER A. R., DONALDSON M. H., SCHWENZFEIER W. C. — *Amer. industr. Hig. Ass. J.*, 1961, vol. 22, nr. 4, p. 284—285.
JAKOBSON — Encyclopedia of chemical reactions, 1956, vol. I, p. 595—623.
KRÄTSMAR JURAY — *Acta Faclt. Pharm. Bohemoslav.*, 1964, vol. II, p. 63—91.
KOSEL E. GEORGE, NEUMAN W. F. — *Ann. Chem.* 1950, vol. 22, nr. 7, p. 936—939.
KOLTHOFF M. J. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1928, nr. 17, p. 688.
KISLEAKOV P. I. — Metalurgia metalelor rare, Ed. tehnică, 1959, p. 234—244.
KUZNEŢOV V. I. — *J. Anal. Chem. U.S.S.R.*, 1955, nr. 10, p. 321.
KUZNEŢOV V. I. — Reactivi şi produse chimice, Ed. tehnică, Bucureşti, 1956, p. 35—36.
LUKE C. L., CAMPBELL M. E. — *Ann. Chem.*, 1952, vol. 24, p. 1 056.
LAZAREV N. I. — Substanţe chimice în industrie, vol. II, Ed. tehnică, Bucureşti, 1956, p. 119.
MEEK H. V., BANKS CH. V. — *Ann. Chem.*, 1950, vol. 22, p. 1 512—1 516.
MEEK H. V., BANKS CH. V. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1951, vol. 73, p. 4 108.
MARTINET B., ETIENNE E. P., DR. DAKOR — *Chim. Analitique*, 1962, p. 1 719.
MOTOJIMA K. — *This Bull.*, 1956, vol. 29, p. 71.
NADKARNI M. N. şi colab. — *Ann. Chim. Acta*, 1957, vol. 16, nr. 5, p. 421—425.
NEKRASOV N. B. — Curs de chimie generală, Ed. tehnică, Bucureşti, 1955, p. 493—498.
NENIŢESCU C. D. — Chimie generală, Ed. tehnică, Bucureşti, 1963, p. 680.
O'NEIL R. L. — *Ann. Chem.*, 1962, p. 781—784.
PÎRTEA TH. I., MIHAI G. — *Z. Anal. chem.*, 1958, vol. 159, p. 205.
PÎRTEA TH. I., CONSTANTINESCU V. — *Z. Anal. chem.*, 1959, vol. 165, p. 183—188.
PRIBIL R. — Complexonii în chimia analitică, Ed. tehnică, Bucureşti, 1961, p. 102—103.
POPA I — Lucrări practice de toxicologie, litografie, I.M.F., 1959, p. 126—136.
PASCAL P. — Le nouveau traité chimie minerale IV, Paris, 1958, p. 26—27.
RYABCHIKOV D. I., BUKHTIAROV V. E. — *Z. Anal. Khim.*, 1954, vol. 9, nr. 4, p. 196.
RVING MAY, GRIMANDI F. S. — *Ann. Chem.*, 1961, p. 1 251—1 253.
RIPAN RALUCA, POPPER E., LITEANU C. — Curs de chimie analitică, Ed. tehnică, şi pedagogică, 1963, p. 139—141.
SNITE B. E., WHITTEN R. N. — *Analyst*, 1961, vol. 86, p. 83—91.
SUNDERSAN M., SANKAR DAS N. — *Analyst*, 1955, vol. 953, p. 697—699.
SILL W. CLAUDE, WILLIS P. CONRAD — *Ann. Chem.*, 1959, p. 598 ; 1961, p. 1 671—1 684.
SILL W., WILLIS P., FLYGARE K. — *Anal. Chem.*, 1960, vol. 33, p. 421.
SLAVINSKI P. M. — Proprietăţile fizico-chimice ale elementelor, Ed. tehnică, Bucureşti, 1955, p. 98—104.
STEWART C. P. — *Toxicology*, 1960, I, p. 217—218.
TORIBARA T. Y., SHARMAN R. E. — *Ann. Chem.*, 1953, vol. 25, p. 1 595.
UNO HILL — *Ann. Chem.*, 1959. p. 521.
VAN DE GRAFF, CHARLES LEWINE, SURLES J. — *Ann. Chem.*, 1962, p. 1 614—1 617.
WEST P. W., MOHILNER P. R. — *Ann. Chem.*, 1962, vol. 34, p. 558.

Indicele de clasificare : 546.45

RECENZII

PLANTELE MEDICINALE ÎN TERAPIA TUMORILOR MALIGNE *

Concepţiile teoretice moderne privind necesitatea tratamentului complex al bolilor tumorale, precum şi rezultatele nu întotdeauna satisfăcătoare obţinute pe cale chirurgicală şi roentgenterapică orientează eforturile cercetărilor şi spre identificarea de noi surse medicamentoase din regnul vegetal, menite să completeze arsenalul chimioterapic existent.

---

* *Boliţki K., Voronţova A., Karpuhina A.* — Lekarstvennîie rasteniia v terapii zlokacestvennîh opuholei, Ed. Zdoroviia, Kiev, 1966, p. 232.

Această direcţie de cercetare, care s-a dovedit eficientă în multe forme ale cancerului, este analizată critic de K. Baliţki, A. Voronţova şi A. Karpuhina într-o lucrare recent apărută — „Plantele medicinale în terapia tumorilor maligne".

Folosind o vastă documentare — aproximativ 700 de titluri bibliografice, apărute cu precădere în ultimii ani —, precum şi o serie de rezultate proprii, autorii sistematizează cunoştinţele acumulate privind istoricul fitoterapiei cancerului, căile şi metodele de identificare a principiilor active din plante cu acţiune antitumorală, preparatele de origine vegetală folosite în practica clinică sau aflate încă în stadiu de experimentare.

În prima parte, se trec în revistă mijloacele folosite de-a lungul veacurilor în medicina populară a diferitelor ţări şi menţionate încă în primele izvoare scrise ale omenirii ca avînd acţiune antiblastică. Din sutele de specii de plante medicinale utilizate în acest scop şi care constituiau, de-altfel, unica formă de lecuire pînă în sectorul trecut, au fost reţinute în atenţia experimentatorilor peste 80 de specii aparţinînd plantelor cu alcaloizi (din genurile *Aconitum*, *Chelidonium*, *Cinchona*, *Colchicum*, *Conium*, *Hydrastis*, *Sedum*, *Viscum*, *Vinca)*, glicozide *(Carduus*, *Glycyrrhiza*, *Helleborus*, *Plantago*, *Raphanus*, *Scorphularia*, *Viola)*, oleuri volatile *(Acorus*, *Allium*, *Artemisia*, *Humulus*, *Petroselinum*, *Salvia*, *Thuja*, *Valeriana)*, vitamine şi pigmenţi *(Apium*, *Calendula*, *Crocus*, *Daucus*, *Rubus*, *Ruta*, *Urtica*, *Viburnum)*, substanţe tanante *(Alnus*, *Ailanthus*, *Geranium)* etc.

În capitolele următoare sînt descrise pe larg materialele faptice care atestă că fitoterapia tumorilor maligne este o metodă de perspectivă, permiţînd, în unele cazuri, obţinerea efectelor terapeutice scontate chiar în metastazări generalizate. Oncologia experimentală dispune pentru aceasta de numeroase preparate vegetale, care acţionează, fie direct şi specific asupra celulelor cancerizate, fie asupra întregului organism. Astfel sînt extractele apoase din *Chelidonium*, infuziile şi extractele din *Inonotus*, toxinele carioclasice din *Colchicum* (sub formă de substanţe pure şi total alcaloidic, administrate pe cale injectabilă sau extern în unguente în carcinom epiteliomatoze), soluţiile alcoolice, apoase sau suspensiile în ulei mineral de podofilină din *Podophyllum*, peucedanină din *Peucedanum*, extractul din *Viscum*, preparatele pe bază de vincaleucoblastină sau alţi alcaloizi din Vinca, extractele apoase din *Allium* ş.a. Unele din aceste preparate sînt deja oficinalizate. Experimentările clinice întreprinse în acest domeniu, precum şi cele biochimice, menite a preciza relaţia dintre structura chimică a principiilor active şi activitatea antiblastică pe care o exercită constituie obiectul unei minuţioase treceri în revistă în ultima parte a lucrării.

F. Silva

FARMACIA
vol. XIV, nr. 11, anul 1966

Studiul comparativ al identificării stricninei pe cale chimică și electroforetică în toxicologia medico-judiciară

GH. BORȘ, I. POPA, ANGELA VOICU, T. STAN, L. ARMĂȘESCU, N. IOANID
Lucrare efectuată în Laboratorul de toxicologie, Facultatea de farmacie, București

Aplicațiile electroforezei pe hîrtie, pentru separarea unor alcaloizi din material biologic, sînt de dată recentă (1).

Făcîndu-se studii comparative între tehnica de separare a alcaloizilor pe cale electroforetică și cea cromatografică, s-a conchis că prima prezintă avantaje și anume: mobilitatea este mai ușor de reprodus decît Rf-ul și timpul necesar deplasării este cu mult mai scurt (2).

În aplicarea acestei tehnici pentru o cît mai bună zonare a spoturilor în cazurile amestecurilor, este necesară și respectarea unei anumite valori de pH, determinată de compoziția electrolitului folosit (3).

Faptul că în majoritatea cazurilor de cercetare a stricninei dintr-un material biologic prin metoda clasică Stas-Otto-Ogier, alcaloidul nu poate fi obținut în stare pură, în reziduul de la evaporarea solventului corespunzător și una din cele mai caracteristice reacții de identificare a stricninei (reacția Mandelin) este jenată de prezența impurităților, mai ales cînd cantitatea de alcaloid este foarte mică, ne-a determinat să recurgem la purificarea pe cale electroforetică.

Din lichidul R alcalin (metoda Ogier), alcaloidul a fost extras întîi cu eter etilic care extrage parțial stricnina și după aceea cu cloroform care extrage restul.

Reziduurile de la evaporarea solvenților (eter și cloroform) au fost transformate în clorhidrat și apoi dizolvate în apă și aduse la un volum determinat (25 ml).

Pe reziduul de la evaporarea a 5 ml din soluția apoasă s-a practicat reacția Mandelin.

În vederea izolării pe cale electroforetică, s-a evaporat 5 ml din soluția apoasă și reziduul respectiv s-a dizolvat în 0,25 ml apă distilată, din care s-a spotat cu 0,03 — 0,05 µl pe hîrtia de cromatografie (Schleicher-Schüll 2 043 b), în prealabil înmuiată în acid formic 2 N. Comparativ s-a lucrat cu cantități cunoscute de stricnină (0,010—0,030 mg). Ca electrolit s-a folosit acidul formic 2 N, iar tensiunea aplicată a fost de 400 V cu o intensitate de 20 mA.

Developarea spoturilor s-a făcut cu reactivul Dragendorff, modificat de Munier și Macheboeuf (4).

Rezultatele obținute de noi în urma cercetării a 14 cazuri de intoxicație cu stricnină sînt cuprinse în tabelul I.

Cazul nr.	— Evidențierea stricninei a) chimic b) electroforetic	Conținut stomacal		Stomac		Stomac și conținut		Ficat		Intestine și conținut	
		Eter etilic	Cloroform	1. Eter etilic	2. Cloroform	1.	2.	1.	2.	1.	2.
1	a	+	—	—	—			—	—		
	b	+	—	—	— +			— +	—		
2	a	+	+	— +							
	b	+	+	+							
3	a	+	— +					—	—	—	—
	b	+	+					— +	— +	—	—
4	a							+	—		
	b							+	+		
5	a	+	+	—	—						
	b	+	—	+	+						
6	a	+		— +				— +	— +	—	— +
	b	+		+				+	+	—	+
7	a	+			—					—	—
	b	+			+					—	—
8	a	+		+							
	b	+		+							
9	a	+	—								
	b	+	—								
10	a										
	b										
11	a					—	—				
	b					+	+				
12	a					+	—				
	b					+	+				
13	a					+	+				
	b					+	+				
14	a										
	b										

Legenda :

— — + = foarte slab pozitiv ;
— + = slab pozitiv ;
+ = pozitiv.
1. Plămini, inimă, splină, rinichi, creier (tota' 145g)
2. Rinichi, inimă (total 180 g).
3. Creier, plămîni ,inimă (total 500 g).
4. Creier, plămîni ficat, inimă, rinichi, splin', stomac cu conținut, intestine cu conținut (total 500 g).
5. Ficat, conținut stomacal (total 500 g).

Tabelul I

Sînge 1.	Sînge 2.	Rinichi 1.	Rinichi 2.	Splină 1.	Splină 2.	Inimă 1.	Inimă 2.	Creier 1.	Creier 2.	Amestec de organe (1, 2, 3, 4, 5) 1.	Amestec de organe (1, 2, 3, 4, 5) 2.	Plămîni 1.	Plămîni 2.	Urină 1.	Urină 2.
		– – +							– –	– –	– –				
		– –	– – +												
								– – +		– –	– + – +				
– –	– + +	+ +	– + –	– –	– –	+ +						+ +			
– + – +	– –			– +		– + +	– –	– –	– –						
										– +	– –				
										– +	– +				
										– +	– +			+ +	– + +

DISCUŢII

Din experimentările efectuate am putut constata practic că stricnina nu este izolată din mediu acid nici cu eterul de petrol şi nici cu eterul etilic, însă se separă foarte bine din mediu alcalin, fie eterul etilic, fie cu cloroform.

În majoritatea cazurilor s-au obţinut reacţii pozitive cu reactivul Mandelin, cît şi prin aplicarea electroforezei. În unele cazuri în care reacţia Mandelin era negativă sau neconcludentă (dată de noi ca negativă), tehnica electroforetică ne-a dat rezultate net pozitive.

Pe de altă parte, aplicînd aceeaşi metodă, am putut diferenţia intoxicaţia cu stricnină pură de cea cu stricnină brută sau un preparat de nucă vomică ; în acest din urmă caz, a fost pusă în evidenţă şi brucina, aşa cum am găsit în cazurile 5 şi 8 din tabelul I.

În comparaţie cu cantitatea de soluţie luată în lucru (5 ml) pentru efectuarea reacţiei Mandelin, cea necesară pentru identificarea spotului de stricnină cu reactivul Munier este cu mult mai mică (5:1).

Metoda nu poate fi aplicată direct asupra lichidului R acid rezultat de la extracţie (Stas-Otto), deoarece acesta conţine un întreg balast de substanţe care nu permit o bună separare a spoturilor, iar în cazul lichidului R alcalin după epuizarea cu solvenţi a stricninei, în care ar mai putea exista urme de alcaloid, forma spotului este mult modificată faţă de cea a martorului.

Din tabelul I se poate constata că cercetarea stricninei este mult mai uşor de făcut din conţinutul stomacal şi stomac decît din organele parenchimatoase. În ceea ce priveşte identificarea toxicului din creier, cercetările noastre ne-au arătat, aşa cum afirmă şi alţi autori (5), că nu se poate pune în evidenţă pe cale chimică în toate cazurile. Din 4 probe, numai una a fost pozitivă şi aceasta prin separare electroforetică.

CONCLUZII

În cazurile de otrăvire stricninică în care identificarea pe cale chimică a alcaloidului este dubioasă sau chiar negativă, electroforeza este de un foarte preţios ajutor, fiindcă pe această cale se pot identifica cîteva micrograme chiar în prezenţa impurităţilor.

Pe cale electroforetică se poate separa stricnina de brucină cu mult mai uşor decît pe cale chimică.

Cercetarea stricninei pe cale electroforetică se aplică reziduurilor de la evaporarea solvenţilor (eter şi cloroform) folosiţi la extragerea alcaloidului din lichidul R alcalin (metoda Ogier).

BIBLIOGRAFIE

1. NIYOGI S. K., TOMPSETT S. L., STEWART C. P. — A note on the detection of alkaloids by zone electrophoresis, *Clin. chim. Acta*, 1961, nr. 2.
2. CHARLES BUFF, JOSEPH ORANTES, PAUL L. KIRK — Paper electrophoretic identification of microquantities of some toxicologically significant alkaloids and comparison with Chromatography, *Microchem. J.*, 1959, nr. 3, p. 13—18.
3. JOKL V. — Conditions for electrochromatographic separation of alkaloids, *Čsl. Farm.*, 1957, nr. 6, p. 432—436.
4. MUNIER R., MACHEBOEUF M. — *Bull. Soc. Biol.*, 1951, vol. 53, p. 192 ; 846.
5. THOMAS A. GONZALES, MORGAN VANCE, MILTON HELPERN, CHARLES J. UMBERGER — Legal medicine, pathology and toxicology, ed. a II-a, Ed. Appleton-Century-Crofts, New York, 1954, p. 858.

Articol intrat în redacţie la 14.V.1966.

Indicele de clasificare: 615.785.1—099:343

RÉSUMÉ

Gh. Borş, I. Popa, Angela Voicou, T. Stan, L. Armăşescu, N. Ioanid — ÉTUDE COMPARATIVE DE L'IDENTIFICATION DE LA STRYCHNINE PAR VOIE CHIMIQUE ET ÉLECTROPHORÉTIQUE DANS LA TOXICOLOGIE MÉDICO-JUDICIAIRE

L'étude de la strychnine par voie chimique, au moyen de la réaction de Mandelin (réactif sulfo-vanadique), donne souvent des résultats douteux ou même négatifs, à cause des impuretés. La méthode de l'électrophorèse sur papier est très utile, permettant l'isolement en état pur de l'alcaloïde, et on l'applique aux résidus provenant de l'évaporation des solvants (éther et chloroforme) utilisés pour l'extraction du toxique organique du liquide R alcalin (méthode d'Ogier). En outre, l'électrophorèse permet plus facilement que la méthode clinique de séparer la strychnine de la brucine et elle peut éclaircir s'il s'agit d'un empoisonnement par strychnine ou par un autre produit galénique.

ZUSAMMENFASSUNG

Gh. Borş, I. Popa, Angela Voicu, T. Stan, L. Armăşescu, N. Ioanid — VERGLEICHENDE STUDIE ÜBER DEN STRYCHNINNACHWEIS AUF CHEMISCHEM UND ELEKTROPHORETISCHEM WEGE IN DER GERICHTLICH-MEDIZINISCHEN TOXIKOLOGIE

Der Strychninnachweis auf chemischem Wege unter Benutzung der Mandelinreaktion (Sulfovanadiumreagens) ist häufig infolge der Verunreinigung zweifelhaft oder sogar negativ. Das papierelectrophoretische Verfahren ist dabei vom wertvollen Nutzen, da es die Reindarstellung des Alkaloids gestattet und auch auf die Rückstände aus der Verdampfung der Lösungsmittel (Äther und Chloroform) anwendbar ist, die bei der Extraktion des organischen Giftstoffes aus der alkalischen R-Flüssigkeit gebraucht werden (Ogier-Verfahren). Ausserdem lässt sich auf elektrophoretischem Wege Strychnin vor Brucin viel leichter als auf chemischem Wege trennen, und es lässt sich auch der Beweis erbringen, ob die Vergiftung mit Strychnin oder einem galenischen Präparat erfolgt ist.

SUMMARY

Gh. Borş, I. Popa, Angela Voicu, T. Stan, L. Armăşescu, N. Ioanid — COMPARATIVE STUDIES ON THE IDENTIFICATION OF STRYCHNINE BY ELECTROPHORESIS AND CHEMICAL METHODS IN FORENSIC TOXICOLOGY

In many instances, the chemical determination of strychnine by the Mandelin test (sulfovanadic reagent) is doubtful or negative, due to the presence of impurities. Paper electrophoresis permits isolation of the alkaloid in pure state and may be applied to residues obtained after evaporation of the solvents (ether and chloroform) used for extraction of the organic toxic from the alkaline fluid R (Ogier method). In addition, by electrophoresis strychnine can be separated from more readity than by chemical procedures, thus proving whether poisoning occured with strychnine or with a galenic product.

РЕЗЮМЕ

Г. Борш, И. Попа, Анджела Войку, Т. Стан, Л. Армэшеску, Н. Иоанид — СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОВ ИДЕНТИФИКАЦИИ СТРИХНИНА ХИМИЧЕСКИМ И ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКИМ ПУТЕМ В ОБЛАСТИ СУДЕБНО — МЕДИЦИНСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

Зачастую исследование стрихнина химическим путем с использованием реакции Манделина (сульфlivанаднадиевый реактив) дает, вследствие загрязнения, сомнительные или даже отрицательные результаты. Метод электрофореза на бумаге, с этой точки зрения, оказывается весьма ценным и позволяет выделить стрихнин в чистом состоянии. Этот метод может применяться для исследования следов, оставшихся после испарения растворителей (эфир и хлороформ), применяемых для вытяжки органического стрихнина, содержащегося в щелочном растворе (метод Ожье). Помимо этого, электрофоретическим путем можно значительно легче отделить стрихнин от бруцина, по сравнению с химическим путем, и можно доказать, что отравление вызвано стрихнином или же каким-либо другим галеновым препаратам.

FARMACIA
vol. XIV, nr. 11, anul 1966

Cercetări în seria sulfonelor. Sinteza unor fenilsulfonil-4-aril-(alchenil)-tiosemicarbazide

V. ZOTTA, AURORA MORAIT, AL. MAVRODIN

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie organică și Laboratorul de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, I.M.F., București

În cadrul unor cercetări sistematice asupra relațiilor dintre structura chimică și acțiunea antibacteriană asupra compușilor din grupa derivaților de tiouree, diferiți cercetători au preparat un mare număr de 1-acil-4-aril-tiosemicarbazide noi cu activitate interesantă (1, 2, 3). S-a constatat că activitatea poate fi mărită considerabil, atunci cînd structura radicalilor acil și aril este favorabilă.

Studiul acțiunii tuberculostatice a unor compuși organici din serii chimice foarte variate au condus la stabilirea unor relații între posibilitatea acestora de a forma complecși de chelație cu metalele și acțiunea lor antituberculoasă. Așa cum a fost deja admis în cazul altor grupe de substanțe cu acțiune antibacteriană, acești compuși, intrînd în competiție cu unele enzime bacteriene pentru fixarea metalelor, joacă rolul unor coenzime. Ei vor fi activi în măsura în care structura lor moleculară și proprietățile lor fizico-chimice le permit de a ajunge mai mult sau mai puțin ușor în interiorul celulei unde se găsesc fixate aceste enzime și unde are loc procesul competitiv.

S-a dovedit că mecanismul de acțiune al unor compuși cu activitate asupra bacilului tuberculos constă, în esență, într-o inactivare a enzimelor bacilare care conduc la biosinteza porfirinelor și că acestea inhibă sinteza clorofilei în celulele vegetale. Se știe că această sinteză este în strînsă legătură cu metaloenzimele și în special cu cele care conțin cupru.

În grupa 1-acil-4-aril-tiosemicarbazidelor se poate considera molecula ca fiind constituită dintr-o grupă complexantă (toxoforă), reprezentată prin porțiunea tioureică și din grupe care permit apropierea și fixarea de constituenți celulari apropiați (haptofore), reprezentate prin radicali R—CO—NH —, arilici și alchenici. Structura grupărilor haptofore este esențială și determină mărirea activității compușilor.

În lucrările noastre anterioare (4), în seria difenilsulfonelor-4, 4'-disubstituite am preparat o serie de hidrazide de formula generală:

$$R - C_6H_4 - SO_2 - C_6H_4 - C(=O) - NH - NH_2,$$

în care R era H, halogen sau tot o grupare hidrazidică.

Dintre aceşti compuşi unii s-au arătat deosebit de activi asupra bacilului tuberculos. Încurajaţi de rezultate şi pentru a costata dacă cele expuse mai sus se verifică şi atunci cînd radicalul acil este din seria difenil-sulfonică, în lucrarea de faţă am condensat hidrazidele obţinute cu diferiţi izotiocianaţi, pentru a obţine tiosemicarbazide N^1 şi N^4 disubstituite, în care R este un radical difenilsulfonic şi R' este aril sau alchenil.

$$R - C(=O) - NH - NH - C(=S) - NH - R'$$

Aceşti compuşi se prepară relativ uşor şi uneori cu randamente cantitative, făcînd să reacţioneze izotiocianaţii de aril sau alchenil asupra hidrazidelor în soluţie etanolică. Toţi compuşii obţinuţi astfel sînt substanţe incolore, insolubile în apă, frumos cristalizate, nu însă cu puncte de topire prea nete.

Am preparat 12 compuşi noi care nu au fost încă semnalaţi în literatura pe care am avut posibilitatea să o consultăm.

În formula lor se poate distinge, atît grupa complexantă, cît şi grupele care permit apropierea şi fixarea de constituenţii celulari.

Constituţia produşilor sintetizaţi de noi a fost confirmată prin analiza spectrală în I. R. Redăm unul din spectrele obţinute, celelalte fiind asemănătoare.

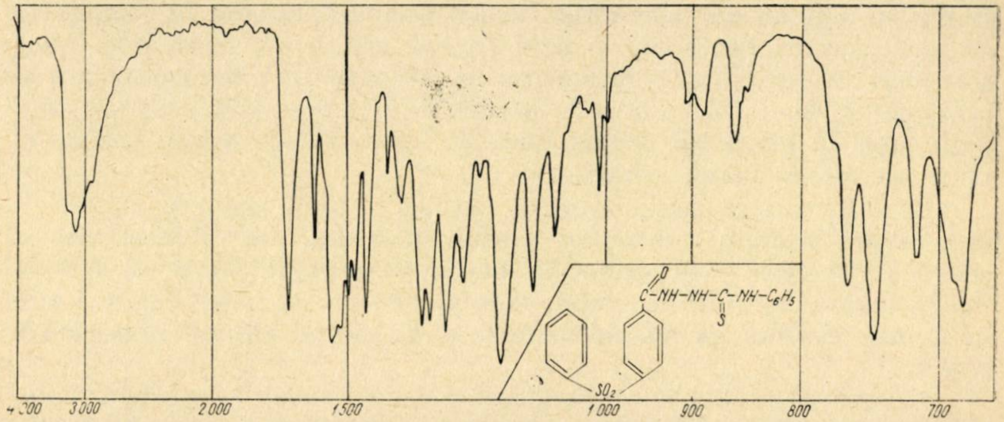


Fig. 1

Frecvenţa vibraţiilor de valenţă ale legăturilor =CN — şi $\rangle C = C \langle$ din nucleele aromatice apar la 3 020 cm^{-1} şi respectiv la 1 500 la 1 550 şi 1 600 cm^{-1}.

Vibrațiile de deformație a nucleului aromatic monosubstituit și disubstituit apar la 690 cm^{-1} și respectiv la 850 cm^{-1}.

Bandele de absorbție de mare intensitate, datorite vibrațiilor de valență ale grupării — SO_2 —, apar la 1 160 cm^{-1}.

Vibrațiile de valență pentru $\rangle C{=}O$ din gruparea amidică apar, de asemenea, ca o bandă de absorbție de mare intensitate la 1 670 cm^{-1}.

În domeniul 3 100—3 300 cm^{-1} apar bandele de absorbție datorite vibrațiilor de valență ale grupărilor — NH — asociat.

Datele rezultate prin analiza spectrală în I. R. sînt în acord cu cele obținute în unele cercetări anterioare (5).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Hidrazida acidului difenilsulfoncarboxilic a fost obținută după metoda descrisă în lucrările noastre anterioare.

I. 1— [p—(fenil-sulfonil)-benzoil]-4-fenil-tiosemicarbazida

Se dizolvă la cald 5 g (1 mol.) hidrazidă a acidului difenil-sulfon-4-carboxilic în 200 ml etanol și după ce se obține o soluție complet limpede se adaugă 2,4 g (1 mol.) fenilizotiocianat în 5 ml etanol. Se încălzește, în continuare, la reflux încă o jumătate de oră, cînd încep să apară cristale din ce în ce mai abundente. Se fierbe la reflux încă două ore și se esorează soluția fierbinte. Cristalele obținute sînt spălate cu etanol. S-au obținut 7 g produs I cu p.t. = 195° (etanol), insolubil în apă, benzen, toluen, ligroină, solubil la cald în etanol, acid acetic, acetat de etil. Rd = 94 %

$C_{20}H_{17}O_3N_3S_2$ — greutatea moleculară = 411 — N % { calculat 10,21; găsit 10,30

II. *I-[p-(fenil-sulfonil)-benzoil]-4-alil-tiosemicarbazida*

Urmînd aceeași metodă descrisă pentru compusul I, din 5 g (1 mol.) hidrazidă a acidului difenilsulfon-4-carboxilic în 200 ml etanol și 1,6 g (1 mol.) alilsenevol s-a obținut 6,4 g produs II cu p.t. = 205° (etanol), insolubil în benzen, toluen, greu solubil în apă la fierbere, solubil la cald în acid acetic, acetat de etil, glicerină, glicol. Rd = 94,2 %

$C_{17}H_{17}O_3N_3S_2$ — greutatea moleculară = 375 — N % { calculat 11,20; găsit 11,05

III. *1— [p-(fenil-sulfonil)-benzoil]-4-(o-tolil)-tiosemicarbazida*

Din 5 g (1 mol.) hidrazidă a acidului difenilsulfon-4-carboxilic în 200 ml etanol și 2,7 g (1 mol.) o-tolilsenevol, lucrînd după tehnica descrisă pentru compusul I, s-a obținut 6,45 g produs III cu p.t. = 198° (etanol), insolubil în apă, solubil la cald în etanol, acid acetic, acetat de etil. Rd = 83,8 %.

$C_{21}H_{19}O_3N_3S_2$ — greutatea moleculară = 425 — N % { calculat 9,88; găsit 9,84

IV. *1— [p-(p'-bromfenilsulfonil)-benzoil]-4-fenil-tiosemicarbazida*

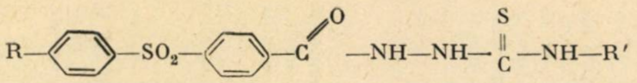
După metoda descrisă la compușii precedenți din 5 g (1 mol.) hidrazidă a acidului difenilsulfon-4'-brom-4-carboxilic în 200 ml etanol și 1,9 g (1 mol.) fenilizotiocianat s-a obținut 6,2 g produs IV cu p.t. = 235—240° (după spălare cu etanol) insolubil în apă și în majoritatea solvenților organici, solubil la cald în glicol, dioxan. Rd = 89,8 %

$C_{20}H_{16}O_5N_3S_2Br$ — greutatea moleculară = 490 — N % { calculat 8,57; găsit 8,49

V. 1-*[p-(p'-bromfenilsulfonil)-ben zoil]-4-alil-tiosemicarbazida*

Din 5 g (1 mol.) hidrazidă a acidului difenilsulfon-4'-brom-4-carboxilic în 300 ml etanol și 1,39 g (1 mol.) alilsenevol, urmînd tehnica descrisă s-au obținut 5,15 g produs V cu p.t. = = 213° (etanol), insolubil în apă, benzen, toluen, solubil la cald în etanol, acid acetic. Rd = = 80,6 %

$C_{17}H_{16}O_3N_3S_2Br$ — greutatea moleculară = 454 — N % { calculat 9,25; găsit 9,21



Nr.	R	R'	Formula brută	Rd	P.t.	N % calculat	Găsit
I	H	$-C_6H_5$	$C_{20}H_{17}O_3N_3S_2$	94 %	195°	10,21	10,30
II	H	$-CH_2-CH=CH_2$	$C_{17}H_{17}O_3N_3S_2$	94,2 %	205°	11,20	11,05
III	H	$-C_6H_4CH_3-O$	$C_{21}H_{19}O_3N_3S_2$	83,8 %	198°	9,88	9,84
IV	Br	$-C_6H_5$	$C_{20}H_{16}O_5N_3S_2Br$	89,8 %	235–240°	8,57	8,49
V	Br	$-CH_2-CH=CH_2$	$C_{17}H_{16}O_3N_3S_2Br$	80,6 %	213°	9,25	9,21
VI	Br	$-C_6H_4-CH_3-O$	$C_{21}H_{18}O_3N_3S_2Br$	28,2 %	206°	8,33	8,40
VII	Cl	$-C_6H_5$	$C_{20}H_{16}O_3N_3S_2Cl$	85 %	235–237°	9,43	9,45
VIII	Cl	$-CH_2-CH=CH_2$	$C_{17}H_{16}O_3N_3S_2Cl$	84,9 %	215°	10,26	10,15
IX	Cl	$-C_6H_4-CH_3\cdot O$	$C_{21}H_{18}O_3N_3S_2Cl$	94,5 %	221°	9,15	9,25
X	$C_6H_5-NH-C(=S)-NH-NH-C(=O)-$	$-C_6H_5$	$C_{28}H_{24}O_4N_6S_3$	67 %	180°	13,89	13,95
XI	$H_2C=CH-CH_2-NH-C(=S)-NH-NHC(=O)-$	$-CH_2CH=CH_2$	$C_{22}H_{24}O_4N_6S_3$	82,2 %	195°	15,77	15,98
XII	$O-CH_3C_6H_4NH-C(=S)-NH-NH-C(=O)-$	$-C_6H_4CH_3\cdot O$	$C_{30}H_{28}O_4N_6S_3$	78,7 %	208°	13,29	13,21

VI. *1-[p—(p'—bromfenilsulfonil)-benzoil]-4-(O-tolil)-tiosemicarbazida*

Din 5 g (1 mol.) hidrazidă a acidului difenilsulfon-4'-brom-4-carboxilic în 300 ml etanol şi 2,09 g (1 mol.) o-tolilizotiocianat, urmînd aceeaşi tehnică de preparare, s-a obţinut 2 g compus VI cu p.t. = 206° (acid acetic diluat), insolubil în apă şi în majoritatea solvenţilor organici, solubil în dioxan şi la cald în acid acetic. Rd = 28,2 %

$C_{21}H_{18}O_3N_3S_2Br$ — greutatea moleculară = 504 — N % { calculat 8,33; găsit 8,40

VII. *1-[p-(p'-clorfenilsulfonil)-benzoil]-4-fenil-tiosemicarbazida*

Urmînd tehnica descrisă pentru produsul I, din 5 g (1 mol.) hidrazidă a acidului difenilsulfon-4'-clor-4-carboxilic în 350 ml etanol şi 2,17 g (1 mol.) fenilizotiocianat, s-a obţinut 6,1 g produs VII cu p.t. = 235—237° (după spălare cu etanol), insolubil în apă şi în majoritatea solvenţilor organici, solubil la cald în acid acetic, glicol, dioxan. Rd. = 85 %

$C_{20}H_{16}O_3N_3S_2Cl$ — greutatea moleculară = 445 — N % { calculat 9,43; găsit 9,45

VIII. *1-[p-(p'-clorfenilsulfonil)-benzoil]-4-alil-tiosemicarbazida*

După aceeaşi tehnică de preparare, din 5 g (1 mol.) hidrazidă a acidului difenilsulfon-4'-clor-4-carboxilic în 350 ml etanol şi 1,59 g (1 mol.) alilsenevol s-a obţinut 5,6 g produs VIII cu p.t. = 215 — 216° (etanol), insolubil în apă, solubil în acetonă şi la cald în acid, acetic, acetat de etil. Rd = 84,9 %

$C_{17}H_{16}O_3N_3S_2Cl$ — greutatea moleculară = 409 — N % { calculat 10,26; găsit 10,15

IX. *1-[p-(p'-clorfenilsulfonil)-benzoil]-4-(o-tolil)-tiosemicarbazida*

Din 5 g (1 mol.) hidrazidă a acidului difenilsulfon-4'-clor-4-carboxilic în 350 ml etanol şi 2,40 g (1 mol.) o-tolilsenevol (1 mol.) s-au obţinut 7 g produs IX cu p.t. = 221—222°, insolubil în apă, solubil la cald în etanol, acetonă, acid acetic. Rd = 94,5 %

$C_{21}H_{18}O_3N_3S_2Cl$ — greutatea moleculară = 459 — N % { calculat 9,15; găsit 9,25

X. *p-Sulfonil-bis-(1-benzoil-4-fenil-tiosemicarbazida)*

Se dizolvă la cald 5 g (1 mol.) dihidrazidă a acidului difenilsulfon-4,4'-dicarboxilic în 10 ml acid acetic, se diluează cu 25 ml etanol, se adaugă 4 g (2 mol.) fenilizotiocianat dizolvat în 15 ml etanol şi se încălzeşte la reflux o oră. La răcire cristalizează 6,3 g produs X cu p.t. = 180—181° (acid acetic), insolubil în apă, etanol, eter etilic, solubil la cald în acid acetic, dioxan. Rd = 67 %

$C_{28}H_{24}O_4N_6S_3$ — greutatea moleculară = 604,7 — N % { calculat 13,89; găsit 13,96

XI. *p-Sulfonil-bis-(1-benzoil-4-alil-tiosemicarbazida)*

Urmînd metoda descrisă pentru compusul X din 5 g (1 mol.) dihidrazidă a acidului difenilsulfon-4,4'-dicarboxilic în 10 ml acid acetic şi 25 ml etanol şi 3 g (2 mol.) alilsenevol în 10 ml etanol s-a obţinut 6,5 g produs XI cu p.t. = 195° (acid acetic), insolubil în apă, etanol, cloroform, solubil în acetonă şi la cald în acid acetic. Rd = 82,2 %

$C_{22}H_{24}O_4N_6S_3$ — greutatea moleculară = 532,6 — N % { calculat 15,77; găsit 15,98

XII. *p-Sulfonil-bis-(1-benzoil-4-o-tolil-tiosemicarbazida)*

Din 5 g (1 mol.) dihidrazidă a acidului difenilsulfon -4, 4'-dicarboxilic în 10 ml acid acetic şi 25 ml etanol şi 4,80 g (2 mol.) o-tolilsenevol în 10 ml etanol s-a obţinut 7,4 g produs XII cu p.t. = 208—209°, insolubil în apă, solubil în acetonă şi dioxan, solubil la cald în acid acetic, acetat de etil.

$C_{30}H_{28}O_4N_6S_3$ — greutatea moleculară = 632 — N % { calculat 13,29; găsit 13,21

BIBLIOGRAFIE

BÜU-HOÏ, XUONG N.D. şi colab. — *C. R. Acad. Sci.*, 1952, vol. 235, p. 329; *C. R. Acad. Sci.*, 1953, vol. 237, p. 498.

BÜU-HOÏ N. P., LOC. T. B., XUONG N. D. — *Bull. Soc. Chim. franç.*, 1955, vol. I, p. 694; 1956, vol. II, p. 363.

BÜU-HOÏ N. P. XUONG D. şi colab. — *J. Chem. Soc.*, 1956, nr. 7—8, p. 2 160.

MAVRODIN AL., ZOTTA V. şi colab. — *Pharm. Zentralhalle*, 1956, nr. 9, p. 353.

MAVRODIN AL., OŢELEANU D. şi colab. — *Farmacia* (*Buc.*), 1965, nr. 7, p. 397; *Pharmazie*, 1964, nr. 7, p. 448.

Articol intrat în redacţie la 28.IV.1966. Indicele de clasificare : 615.779.93 TB

RÉSUMÉ

V. Zotta, Aurora Morait, Al. Mavrodin — RECHERCHES SUR LA SÉRIE DES SULFONES. LA SYNTHÈSE DE CERTAINES PHÉNYLSULFONYL-4-ARYL-(ALKÉNYL)-THIOSÉMICARBASIDES

Dans les travaux antérieurs les auteurs ont synthétisé une série d'hydrasides des acides diphénylsulfone-4-carboxyliques-4'-substitués, qui se sont avérés d'exercer une action intéressante sur le bacille de la tuberculose.

Par la condensation de ces hydrasides avec certains isothiocyanates, les auteurs ont obtenu des phényl-sulfonyl-benzoïl-4-aryl (alkényl)-thiosémicarbasides, avec différents substituants sur le radical phénylique. Ils ont synthétisé, au cours de leurs travaux, 12 produits nouveaux, non cités jusqu'à présent dans la littérature qu'ils ont pu consulter. L'analyse spectrale en infra-rouge a confirmé leur constitution. On étudie la possibilité de ces produits de former un complexe de chélation avec certains métaux et leur action antibactérienne, afin d'établir certaines relations entre structure et action.

SUMMARY

V. Zotta, Aurora Morait, Al. Mavrodin — INVESTIGATIONS ON THE SULFONE SERIES. SYNTHESIS OF CERTAIN PHENYLSULFONYL-4-ARYL (ALCHENYL)-THIOSEMICARBAZIDES

In prior works the authors reported on the synthesis of a series of hydrazides of substituted diphenylsulfon-4-carboxylic-4-acids, which proved to have hydrazides with certain isothiocyanates, phenyl-sulfonyl-benzoil-4-aryl (alchenyl)-thiosemicarbozides were obtained, with different substituents on the phenyl radical. The present paper deals with the synthesis of 12 new compounds not cited in the available literature. Spectrophotometry in infrared light confirmed the composition. At present, investigations are being carried out on the possibility of forming chelation complexes with certain metals and on their antibacterial action, in order to establish the relationship between the structure and the action.

РЕЗЮМЕ

В. Зотта, Аурора Мораит, А. Мавродин — ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ РЯДА СУЛЬФОНОВ. СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ФЕНИЛСУЛЬФОНИЛБЕНЗОИЛ-4-АРИЛ-(АЛКЕНИЛ)-ТИОСЕМИКАРБАЗИДОВ

В предыдущих своих работах авторы синтезировали ряд замененных гидразидов дифенилсульфон-4-карбаксиловых-4'кислот, оказавшихся обладающими представляющим интерес действием на туберкулезную палочку.

Конденсируя эти гидразиды с некоторыми изотиоцианатами, авторы получили фенил-сульфонил-бензоил-4-арил-(алкенил)-тиосемикарбазиды при помощи различных заменителей фенилового радикала. В своих работах авторы синтезировали 12 новых, еще не упомянутых в литературе по специальности производных, которые они подвергли соответствующим исследованиям. Спектральный анализ с использованием инфракрасных лучей подтвердил состав этих производных. В настоящее время авторы изучают возможность образования этими производными комплекса келантов с некоторыми металлами, изучая также и антибактериальное действие этих производных для того, чтобы установить отношения между их структурой и действием.

FARMACIA
vol. XIV, nr. 11, anul 1966

Studiul chimic al saponinei şi sapogeninei din fructele de Gleditschia Australis Hemsl

I. CIULEI, GH. MATEESCU, GH. HERMAN

Lucrare efectuată în Laboratorul de botanică şi farmacognozie,
Facultatea de farmacie, Bucureşti

Cercetările întreprinse asupra fructelor de *Gleditschia Australis Hemsl*, leguminoasă răspîndită în regiunile tropicale şi subtropicale (R. D. Vietnam, China de sud etc.) (1, 2) ne-au permis să izolăm între alţi compuşi şi o saponină, substanţă care justifică întrebuinţarea acestor fructe în medicina tradiţională. Fructele se folosesc la prepararea medicamentelor contra tusei, iar seminţele s-au dovedit eficiente în tratamentul dizenteriei şi furunculozei (3).

Studiul farmacognostic al fructelor a constituit obiectul unei lucrări anterioare, comunicată în 1959 la Hanoi, R. D. Vietnam (4).

Saponina. Pentru obţinerea acestui compus s-a folosit produsul groscior pulverizat degresat, extras la reflux în repetate rînduri cu alcool 50°. Soluţiile hidroalcoolice reunite, filtrate se concentrează pentru eliminarea alcoolului.

Soluţia apoasă de saponină se dializează, după care se concentrează la sec.

Reziduul dizolvat în alcool de 90° se decolorează cu cărbune prin fierbere timp de o oră la reflux. Soluţia alcoolică filtrată, precipitată în eter etilic, dă o saponină de culoare albă. Saponina se purifică prin reprecipitare în eter.

Saponina obţinută se prezintă sub formă de pulbere albă solubilă în apă, etanol şi metanol (R : 14%).

P.t. = 198 — 202° $\alpha D^{20} = -32° \pm 1$
Indicele hemolitic 1/35 000 (sînge de bovine) (5).

REACŢII DE IDENTIFICARE

— Cu SO_4H_2 concentrat dă o coloraţie galbenă, care trece în roşu şi apoi în violet.

— Cu acid tricloracetic se obţine o coloraţie galbenă, ce trece în roşu.

Cromatografia (hîrtie S.S. 2 043 b., sistem circular, soluţie alcool n-butilic — alcool-etilic-amoniac 1/N 60 : 13 : 27), saponina dă un spot cu Rf = 0,52. Identificarea spoturilor s-a făcut cu acid tricloracetic 25% în alcool etilic şi prin reacţia Liebermann-Burchard.

Sapogenina se obţine din fructele degresate prin extragere la reflux în mai multe rînduri cu alcool de 70°. La soluţiile alcoolice reunite concentrate

la un volum mai mic, se adaugă acid clorhidric concentrat (1 volum HCl, 7 volume soluţie hidroalcalină de saponină) şi se fierbe la reflux, timp de 5—6 ore.

Se elimină alcoolul prin distilare, după care soluţiei rămase i se adaugă un volum egal de apă. Precipitatul filtrat se spală cu apă în repetate rînduri (6). Precipitatul se dizolvă în metanol şi se decolorează cu cărbune. Sapogenina obţinută se recristalizează din metanol.

Substanţă cristalizată în rozete aciculare cu p.t. = 296 — 298° insolubilă în apă, tetraclorură de carbon, sulfură de carbon, solubilă în eter, etanol, metanol, acetat de etil, cloroform.

Prin hidroliza saponinei după procedeul clasic, s-a obţinut acelaşi compus, verificarea purităţii a fost făcută cromatografic.

Formula brută este de $C_{30}H_{48}O_4$, greutatea moleculară 462 (Rast 470,4).

REACŢII DE IDENTIFICARE

Cu reactivul Liebermann la limita de separaţie a anhidridei acetice şi acidului sulfuric concentrat se formează un inel violet. În timp stratul superior se colorează în verde-albastru.

Cu reactivul Liebermann Burchard dă o coloraţie verde stabilă.

Spectrul de absorbţie în infraroşu al sapogeninei (fig. 1) prezintă o serie de benzi caracteristice sapogeninelor cu structura triterpenică.

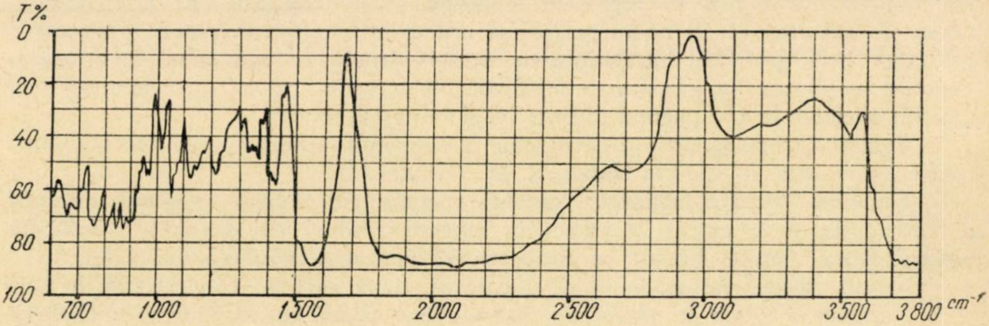


Fig. 1

Astfel în regiunea vibraţiilor de valenţă X-H se remarcă trei tipuri de benzi :

1. Banda foarte largă, complexă, a legăturilor OH asociate din grupa carboxil, cuprinsă între 2 450 şi 3 700 cm^{-1}.
2. Banda νOH asociat, corespunzătoare funcţiunii alcool din moleculă care se suprapune cu banda grupei carboxil în regiunea 3 250 — 3 530 cm^{-1}.
3. Grupul de benzi foarte intense caracteristice grupelor CH_2 şi CH_3 incomplet rezolvate în acest spectru, cu maxime principale la 2 870 şi 2 950 cm^{-1}.

În regiunea vibraţiilor de valenţă C = O apare banda foarte intensă caracteristică grupei C = O carboxilice, la 1 688 cm^{-1}.

Din aspectul complex al absorbţiilor cuprinse între 700 şi 1 500 cm^{-1}, iese în evidenţă benzile de la 1 035 — 1 043 cm^{-1} (probabil νC-OH), 1 003 cm^{-1} (vibraţii de schelet cicloalcanic) şi trei grupuri de benzi caracteristice din regiunea vibraţiilor de deformaţie C-H ale grupelor CH_2 şi CH_3 din moleculă. Acestea din urmă sînt situate în regiunile 1 245 — 1 355 cm^{-1}, 1 355 — 1 405 cm^{-1} şi 1 430 — 1 500 cm^{-1}. În regiunea 1 355 — 1 405 cm^{-1} apar trei benzi δ CH_3

la 1 368, 1 382 şi 1 391 cm^{-1} care demonstrează diversitatea grupelor CH_3 din moleculă.

În regiunea 1 430 — 1 500 cm^{-1} apar distinct două benzi la 1 458 şi 1 473 cm^{-1} cu un umăr la cca. 1 490 cm^{-1}. Aceste benzi sînt atribuite vibraţiilor de deformaţie ale grupei metil şi vibraţiilor de forfecare ale grupei metilen.

Deosebit de utilă ne pare analiza comparativă a benzilor din regiunea 1 245—1 400 cm^{-1} pe baza rezultatelor obţinute de Snatzke şi colab. (7), care arată că un număr mare de triterpene au absorbţii caracteristice în două regiuni : A (1 392—1 355 cm^{-1}) şi B (1 330—1 245 cm^{-1}) (fig. 2). În spectrele triterpenelor de tip α-amirinic (acid ursolic) apar în regiunea A 3 benzi (1 392—1 386, 1 383—1 370, 1 364—1 359 cm^{-1}), iar în regiunea B apar, de asemenea, trei benzi (1 312—1 308, 1 276—1 270 şi 1 250—1 245 cm^{-1}) (fig. 2 *b*). În spectrele triterpenelor de tip β-amirinic (acid oleanolic) apar numai două benzi în regiunea A (1 392—1 379 şi 1 370—1 355 cm^{-1}) şi trei benzi în regiunea B (1 330—1 315, 1 306—1 299 şi 1 267—1 250 cm^{-1}) (fig. 2 *a*).

Spectrul sapogeninei izolată (fig. 2GA) prezintă în regiunea A două benzi la 1 392 şi 1 368 cm^{-1}, iar în regiunea B trei benzi, 1 330, 1 312 şi 1 256 cm^{-1}, cu un umăr la 1 283 cm^{-1}.

Poziţia şi aspectul benzilor sapogeninei în aceste regiuni sînt asemănătoare cu cele din spectrul acidului oleanolic. Aceasta constituie un indiciu în legătură cu structura probabilă β-amirinică a sapogeninei, izolată din fructele de *Gleditschia australis*.

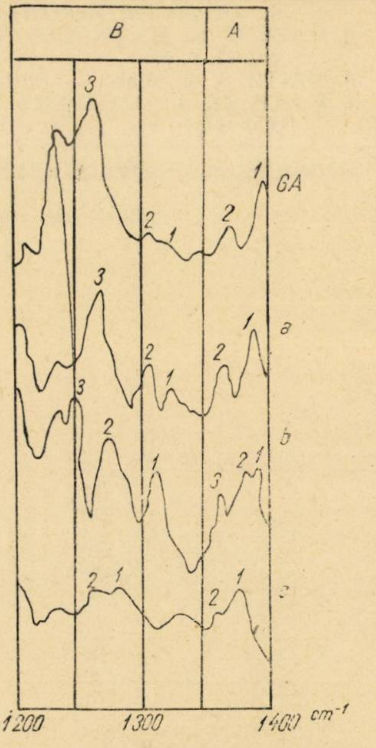


Fig. 2

Tabelul I

A				B		
1 392 (1)	1 368 (2)	—	1 349	1 330 (1)	1 312 (2)	1 256 (3)
1 392—79 (1)	1 370—30 (2)	—	1 340	1 330—15 (1)	1 306—00 (2)	1 267—30 (3)
1 392—86 (1)	1 383—70 (2)	1 364—59 (3)	1 336—50	1 312—08 (1)	1 276—70 (2)	1 250—45 (3)
1 376 (1)	1 360 (2)	—	1 335	1 282 (1)	1 265 (2)	

CONCLUZII

Cercetările făcute asupra fructelor de *Gleditschia australis* folosind un procedeu economic de extragere au permis izolarea unei saponine cu un randament de 14% substanţă necitată în literatura de specialitate.

Prin hidroliza acesteia s-a obţinut o sapogenină, căreia i s-au stabilit constantele fizice, formula chimică brută şi spectrul IR.

Din analiza spectrală comparativă cu datele cuprinse în literatură asupra substanţelor triterpenice, se poate atribui saponinei izolate o structură triterpenică de tip β-amirinic.

BIBLIOGRAFIE

1. CREVOST CH., PETELOT — Catalog des produits de L'Indochine, vol. V, 1928, fasc. I, p. 124.
2. LECOMTE H. — Flore generale de L'Indochine, vol. II, 1908, p. 113.
3. FOUCAUD K. — Plantes medicinales de Nord-Vietnam, 1954, p. 80.
4. HERMAN GH., CIULEI I., DO-TAT-LOI — Contribution a L'étude du fruit du *Gleditschia australis Hemsl,* Tap. chi y-Hoc Viêt-Nam, 1961, nr. 1, p. 26.
5. PAECHZ K. U., TRACEY M. V. — Modern metoden der Pflanzenanalyse, 1965, vol. II, p. 58.
6. HEITZ S. și colab. — *Bull. Soc. Chim. biol.,* 1954, vol. 36, p. 227.
7. SNATZKE G., LAMPERT F., TSCHESCHE R. — Tetrahedron. 1962, vol. 18, p. 1 417.

Articol intrat în redacție la 15.VI.1966.

Indicele de clasificare: 615.32 Gledistchia Australis Hemsl : 547.918

FARMACIA
vol. XIV, nr. 11, anul 1966

Identificarea și dozarea arbutozidei din planta *Lathyrus clymenum* L, var. *articulatus*

VIORICA CONSTANTINESCU, DOINA ALBULESCU, VIORICA ISTUDOR

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de farmacie, București

Prezența arbutozidei, heterozida hidrochinonei (1), a fost semnalată în numeroase plante aparținînd familiilor: *Ericaceae, Pirolaceae, Rosaceae, Saxifragaceae* și *Leguminosae* (2).

Din acest punct de vedere, genul *Lathyrus* — care se încadrează în ultima din familiile citate mai sus — a atras interesul cercetătorilor (3, 4). Avînd ca punct de plecare, pe de o parte, corelația metabolism-filogenie, iar pe de alta utilizarea în medicina populară ca diuretic a părții supraterestre de *Lathyrus odoratus* (5), unul dintre noi identifică și stabilește procentul de arbutozidă în această leguminoasă (4).

De menționat este faptul că ingerarea semințelor acestei plante ca atare sau torefiate de către populația săracă a unor țări (India, Liban, Siria) determină intoxicări acute sau cronice (latirism acut sau cronic) (6), datorită cianaminoacidului izolat (7, 8), numit *Lathyrus factor*. Literatura consultată (9) arată că și făina din semințele de *Lathyrus clymenum* L. var. *articulatus* prezintă inconveniente asemănătoare, fără să se fi semnalat, însă, pînă în prezent, componentul responsabil de această toxicitate.

În lumina considerentelor expuse mai sus, studiul nostru s-a orientat către identificarea și dozarea arbutozidei din planta *Lathyrus clymenum* L. var. *articulatus* = *L. articulatus* L. = *L. tenuifolius Desf.* = *L. lathyfolius*, specie originară din regiunile mediteraniene ale Europei și Africii. Apropiată filogenetic de *Lathyrus odoratus* se întîlnește la noi prin semănături și liziere de păduri (10—11). *Lathyrus clymenum* var. *articulatus* este o leguminoasă ierbacee vivace, cu o tulpină înaltă de 50—200 cm, puțin ramificată. Frunzele sînt verzi, albăstrui, paripenat, compuse cu o singură pereche de foliole și cu un rachis ce se termină printr-un cîrcel, uneori de două ori ramificat. Planta prezintă stipele mari ovat-lanceolate, acuminate și la bază hastate. Florile purpurii, plăcut mirositoare, sînt dispuse cîte 6—14 într-un racem erect. Păstăile alungit liniare, comprimate, sînt glabre și cu nervația articulată. Semințele (8—14) cafenii sau cenușii sînt verucoase.

În vederea atingerii obiectivului propus, am folosit ca material de lucru planta recoltată în stadiul de fructificație de la Codlea (Regiunea Brașov) și uscată la temperatura de 45—50°.

Identificarea arbutozidei am realizat-o prin procedeul microchimic indicat de G. Racz (13), care s-a dovedit, pînă în prezent, cel mai precis și rapid (3, 12) și prin metoda cromatografică Bath-Smith (14).

În primul caz am extras hidrochinona din materialul luat în lucru, cu eter, după ce în prealabil a fost pusă în libertate printr-o hidroliză acidă la cald. Soluția extractivă eterică am evaporat-o, iar reziduul l-am supus microsublimării. Hidrochinona am identificat-o prin chinhidrona formată după adăugare de soluție 10% Cl_3Fe (fig. 1 și 2).

Fig. 1

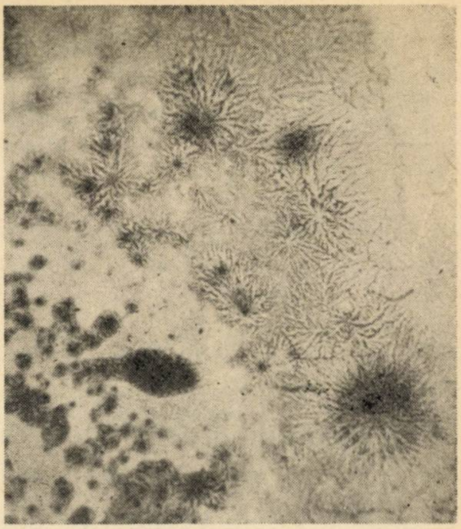


Fig. 2

Rezultatele obținute le-am verificat prin metoda cromatografică Bath-Smith, procedînd astfel: soluția extractivă defecată cu acetat de plumb am hidrolizat-o cu soluție H_2SO_4 2%. Separat am preparat o soluție-etalon de hidrochinonă pură 0,01%. Soluția extractivă hidrolizată am adus-o la aceeași concentrație cu soluție etalon. Cromatografia acestor două soluții am efectuat-o pe hîrtie Schleicher-Schüll 2 043 B, sistem ascendent. Solventul de migrare este un amestec de n-butanol — acid acetic — apă (4:3:5), iar developarea am realizat-o cu o soluție amoniacală de $AgNO_3$ (R). Procedînd în acest fel, am observat, în lumina ultravioletă, două spoturi de culoare brună cu același $R_f = 0,65$, fapt ce arată prezența hidrochinonei în soluție extractivă hidrolizată.

Urmărind, în continuare, repartiția arbutozidei din organele vegetale ale speciei luate în lucru, am folosit metoda propusă de Racz și colab. (15, 16). Rezultatele obținute sînt redate în tabelul I.

Tabelul I

Organul vegetal	Arbutozida (% g)
Folium	3,8826
Cauli	2,0820
Fructus	1,7328

CONCLUZII

Studiul fitochimic referitor la specia *Lathyrus clymenum* L. var. *articulatus* ne-a condus la:

1. Identificarea, pentru prima dată, a arbutozidei printr-o metodă microchimică și prin cromatografia ascendentă pe hîrtie.
2. Stabilirea repartiției acestui heterozid în perioada de fructificare: *folium* = 3,882 6%; *cauli* = 2,082 0% și *fructus* = 1,732 8%.

BIBLIOGRAFIE

1. MORITZ O. — Einführung in die allgemeine Pharmakognosie, Ed. G. Fischer, Jena, 1962, p. 284.
2. BLAGOVESCENSKI A. V. — Bazele biochimice ale procesului de evoluție la plante, Ed. agrosilvică de stat, București, 1953, p. 91.
3. BREVIÈRE J. — Localisation de l'arbutoside dans *Lathyrus niger*, teză de doctorat, Ed. Lavraine Ricot, Nancy, 1935.
4. CONSTANTINESCU EUG., GURGHEAN LUCIA, CHIVA CORNELIA — Contribuții la studiul chimic al plantei *Lathyrus odoratus L.*, *Rev med. (Tîrgu Mureș)*, 1965, nr. 3—4.

5. MADAUS G. — Lehrbuch der biologischen Heilmittel, vol. 2, Ed. G. Thieme, Leipzig, 1938, p. 1 711.
6. PERROT EM. — Metières premieres du règne végètale, Ed. Masson, Paris, 1944, nr. 2, p. 1 503.
7. DUPUY A. P., LEE J. G. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1954, vol. 43, p. 61.
8. SCHILLING E. D., STRONG F. M. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1954, vol. 76, p. 2 848 ; 1955, vol. 77, p. 2 843.
9. WEHMER C. — Die Pflanzenstoffe, vol. I. Ed. G. Fischer, Jena, 1929, p. 571.
10. COSTE H. — Flore descriptive illustrée de la France, vol. I, Ed. Klinksieck, Paris, 1901, p. 397.
11. * * * — Flora R.P.R., vol. V, Ed. Acad. R.P.R., București, 1957, p. 405.
12. KLEIN G. — Handbuch der Pflanzenanalyse, vol. III/2, Ed. Springer, Viena, 1932, p. 853.
13. RACZ G., KISGYORGY R. — *Farmacia (Buc.)*, 1955, nr. 2, p. 60.
14. BATH SMITH E. G., WESTALL R. G. — *Biochim. byophys. Acta (Amsterdam)*, 1950, vol. 4, p. 427.
15. RACZ G., FÜZI I., FÜLÖP L. — *Farmacia (Buc.)*, 1960, nr. 8, p. 377.
16. * * * — Farmacopeea română, ed. a VIII-a, București, 1965, p. 298.

Articol intrat în redacție la 5.III.1966.

Indicele de clasificare : 615.32—015.3:547.565.2

RECENZIE

BIOCHEMISTRY OF THE AMINO ACIDS (BIOCHIMIA AMINOACIZILOR)

Alton Meister

Academic Press, New York — Londra, 1965, 2 volume, XXVI + 1 073 p., cu 19 fig. și 28 tabele

Literatura biochimică cunoaște multe lucrări consacrate studiului aminoacizilor, componente structurale ale proteinelor. Dintre acestea, în mod deosebit s-a reliefat cartea scrisă de A. Meister, care a apărut în prima ei ediție în 1957 și care a cuprins un material vast prezentat cu deosebită competență.

Dezvoltarea rapidă a biochimiei aminoacizilor a dus la descoperirea sau sintetizarea unor aminoacizi noi, la elucidarea mecanismelor de dezaminare și transaminare, la stabilirea rolului unor aminoacizi cu structură analogă celor considerați ca indispensabili pentru sinteza proteinelor etc. Aceste fapte noi au impus actualizarea lucrării. A. Meister, pe baza materialului deja existent, a alcătuit o nouă monografie care, prin actualitatea și extinderea ei, devine un tratat.

Lucrarea este împărțită în două volume. În primul volum sînt tratate în decursul a cinci capitole, biochimia generală a aminoacizilor, iar în volumul al doilea metabolismul intermediar al unor aminoacizi importanți și modificările de ordin patologic ce pot apărea în desfășurarea normală a proceselor metabolice.

Capitolele volumului întîi expun următoarele probleme legate de biochimismul aminoacizilor.

Capitolul I : Aminoacizii naturali. În acest capitol se face o amplă prezentare a tuturor aminoacizilor naturali, atît a celor 23 de aminoacizi care apar frecvent în hidrolizatele proteice de origine animală, cît și a celor recent descoperiți, care se găsesc mai ales în structura proteinelor vegetale. Acest capitol mai cuprinde fizico-chimia aminoacizilor care este redată în lumina interpretărilor moderne, fără, însă, a prezenta problemele într-un cadru rigid, matematic, ceea ce ar fi îngreunat lectura. A. Meister tratează stereochimia și aspectele izomeriei optice ale aminoacizilor nu numai din punct de vedere teoretic, ci și practic, cu numeroase referiri la preparatele comerciale și întrebuințarea aminoacizilor în microbiologie.

Capitolul II : Rolul aminoacizilor în nutriție. Acestui capitol, autorul îi rezervă un spațiu mai redus, atingînd, cu toate acestea, probleme esențiale ca necesarul în aminoacizi la animalele superioare, creșterea organismelor animale sub

influenţa diferitelor amestecuri de aminoacizi, carenţa în aminoacizi şi aportul acestora la creşterea microorganismelor.

Capitolul III: Antagoniştii aminoacizilor. În ultimii ani, au fost descoperite din ce în ce mai multe substanţe care au un rol important în inhibarea diferitelor procese metabolice. În cazul aminoacizilor, numeroase substanţe antagoniste, substanţe în general cu structuri analoge acestora, determină, de multe ori, o schimbare sau chiar o inhibare a proceselor metabolice. Acestor substanţe, A. Meister le acordă o atenţie specială, descriind antagoniştii principalilor aminoacizi.

Capitolul IV: Consideraţii generale de biochimie şi fiziologie. Cel mai important capitol al volumului cuprinde descrierea detaliată a tuturor fenomenelor biochimice şi fiziologice la care participă aminoacizii, precum şi legătura dintre diferite procese metabolice şi aminoacizi. Cu deosebită competenţă, autorul îl introduce pe cititor în problemele complicate ale rolului aminoacizilor în procesele vitale ale organismelor. După descrierea apariţiei aminoacizilor în organism, pe cale alimentară sau metabolică, urmează prezentarea metabolismului grupării amino, a lanţului carbonic şi dezaminarea oxidativă. Fenomenul de transaminare este amplu analizat şi corelat cu rolul vitaminei B_6.

Capitolul V: Formarea legăturii peptidice şi sinteza proteinelor. Autorul descrie în acest ultim capitol al primului volum mecanismul chimic al formării legăturii peptidice, specificitatea sa şi rolul pe care îl are ATP ca furnizor de energie pentru realizarea acestei legături. În continuare, sînt descrise legăturile peptidice dintr-o serie de derivaţi peptidici prezenţi în unele substanţe antibiotice şi peptidele prezente în peretele celular al bacteriilor. Sinteza proteinelor este descrisă de A. Meister, pornind de la cercetările privind încorporarea aminoacizilor în proteine, reînnoirea proteinelor şi abia după expunerea acestor fapte, se trece la dezvoltarea datelor cunoscute în legătură cu sinteza proteică.

Volumul al II-lea al monografiei cuprinde două capitole de mare întindere.

Capitolul VI: Metabolismul intermediar al aminoacizilor expune rezultatele cercetărilor privind biosinteza, căile de degradare şi interrelaţiile metabolice ale celor mai importanţi aminoacizi, în special ale aminoacizilor consideraţi esenţiali. Fiecare aminoacid este tratat după acelaşi plan, ceea ce uşurează lectura şi permite stabilirea analogiilor de comportare ale diverşilor aminoacizi.

Capitolul VII: Unele perturbări ale metabolismului aminoacizilor la om. Pornind de la ideea că probabil, cele mai multe boli umane implică o anomalie a metabolismului aminoacizilor, autorul descrie unele boli ale căror manifestări sînt legate, cu siguranţă, de modificări în acţiunea unor enzime specifice. De aceea, acest capitol completează pe cel anterior, care a cuprins numai prezentarea metabolismului normal al aminoacizilor.

Cartea „Biochemistry of the Amino Acids" a lui A. Meister este o carte valoroasă, atît prin preciziunea datelor, cît şi prin claritatea expunerii lor. Un mare merit al monografiei este acela de a fi strîns şi prezentat întreaga literatură privitoare la aminoacizi pînă la 1964 inclusiv, ceea ce, dat fiind anul de apariţie 1965, ridică mult importanţa informativă a lucrării.

O prezentare grafică plăcută facilitează consultarea materialului cuprins în monografie.

În concluzie, putem afirma că lucrarea lui A. Meister se înscrie prin structura sa alături de cele mai valoroase studii privind biochimia şi fiziologia aminoacizilor.

Valeriu Micuşan

FARMACIA
vol. XIV, nr. 11, anul 1966

Acțiunea antibiotică a extractelor obținute din diferite specii de Lysimachia asupra unor tulpini de micobacterii

I. FÜZI, G. RÁCZ, IULIANA BOTH, M. PÉTER

Lucrare efectuată în Laboratoarele de botanică farmaceutică, farmacognozie și microbiologie ale Institutului de medicină și farmacie, Tîrgu Mureș

Genul *Lysimachia* (familia *Primulaceae*) cuprinde cca. 110 specii răspîndite pe tot globul. În flora noastră spontană este reprezentat de 5 specii : *Lysimahia nummularia, L. nemorum, L. thysiflora, L. punctata* și *L. vulgaris* (1). Părțile aeriene ale plantei *Lysimachia nummularia* se întrebuințează în medicina populară, atît intern, cît și extern la tratamentul rănilor și ulcerelor, în diaree, dizenterie, tuberculoză, iar *Lysimachia vulgaris* ca hemostatic, împotriva scorbutului, diareei și pentru vindecarea abceselor.

În lucrările noastre anterioare, am urmărit efectul antibacterian al extractelor obținute din speciile *L. nummularia, L. vulgaris* și *L. punctata,* frecvente la noi în țară. Dintre cele trei specii de *Lysimachia,* cel mai larg spectru antibiotic a fost înregistrat în cazul extractelor de *L. nummularia,* care a inhibat dezvoltarea a 13 microorganisme din totalul de 17 sușe studiate. (*Salmonella Ballerup, S. pullorum, S. typhi, S. enteritidis, S. suipestifer, Shigella boydii, Shigella schmitzi, Pseudomonas aeruginosa, Proteus morganii, Proteus vulgaris, Staphylococcus aureus haemolyticus, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli* 0/125). Urmează extractele de *L. vulgaris* cu 10 sușe sensibile (*S. ballerup, S. pullorum, S. Typhi, S. Sui-pestifer, Pseudomonas aeruginosa, Proteus morganii, Proteus vulgaris, Staphylococcus aureus haemolyticus, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli* 0/125), cel mai redus efect observîndu-se la extractele de *L. punctata,* cu 6 sușe sensibile (*S. Ballerup, S. pullorum, Proteus vulgaris, Staphylococcus aureus haemolyticus, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli* 0/125) (2, 3).

Rezultatele obținute confirmă valoarea constatărilor empirice din medicina populară referitoare la speciile *L. nummularia* și *L. vulgaris.*

Stabilind că extractele obținute din părțile aeriene ale speciilor de *Lysimachia* prezintă o pronunțată acțiune antibiotică, ne-am propus să urmărim, în continuare, efectul antibiotic asupra unor tulpini de micobacterii, determinați de faptul că părțile aeriene ale speciei *L. nummularia* sînt utilizate în medicina populară și în tratamentul tuberculozei.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Material și metodă. Părțile aeriene ale speciilor de *Lysimachia* au fost recoltate din Grădina botanică a Institutului de medicină și farmacie din Tîrgu Mureș, precum și din flora spontană. Din drogul uscat la temperatura camerei s-a preparat un extract fluid (1 ml extract = 1 g produs brut) prin extracție alcoolică și apoasă, urmată de evaporare în vid (60°).

Întrucît extractele au o reacție acidă, am ajustat pH-ul la 7,1—7,3 potențiometric. Extractele au fost sterilizate prin tindalizare.

O parte a extractului fluid (50 ml) de *Lysimachia nummularia* a fost debarasată de substanțe balast printr-o precipitare acetonică (500 ml acetonă) în scopul obținerii unei fracțiuni cu o acțiune antibiotică pronunțată. Precipitatul se filtrează pînă la limpezire, urmînd apoi eliminarea acetonei prin distilare. După înlăturarea acetonei lichidul se evaporă pe baie de apă, iar reziduul se reia cu 50 ml soluție clorurosodică izotonică. Fracțiunea avînd o reacție acidă, se ajustează pH potențiometric și apoi se sterilizează.

În experiențele noastre, am urmărit acțiunea extractelor de *Lysimachia nummularis, L. vulgaris* și *L. punctata* asupra următoarelor micobacterii :

Micobacterium tuberculosis var. *hominis* : H. 37 Rv.
„ „ „ „ : Ratti
„ „ „ „ : 1985.
„ „ „ „ : 1983.
„ „ „ „ : 7788.
„ „ „ „ : 2073.
„ „ „ „ : 1991.
„ „ „ „ : F_1 (varietatea „S" a tulpinii Ratti).
„ „ „ *bovis.*
„ „ „ *avium.*
Mycobacterium smegmatis.
Mycobacterium thamnopheos.
Mycobacterium phlei.

Tulpinile notate cu numere arabe sînt provenite din diferite materiale patologice (spută și urină). Extractele au fost înglobate în mediul Löwenstein în cantități diferite obținînd diluții finale de 0,5/6, 1/5, 1/25. Din fiecare tulpină s-a însămînțat cîte o ansă pe suprafața mediilor de cultură. Rezultatele au fost citite după 2—6 săptămîni iar notarea intensității de creștere s-a făcut de la + (creșterea slabă) pînă la ++++ (creșterea abundentă). Ca martor s-au folosit aceleași medii, fără extract.

Rezultate. Acțiunea antibiotică a extractelor obținute din părțile aeriene ale speciilor de *Lysimachia* asupra tulpinilor de micobacterii folosite de noi, pe mediul *Löwenstein*, sînt cuprinse în tabelele I, II, III, IV.

Din datele consemnate în tabelele I, II, III, reiese că dintre cele 3 specii studiate cel mai larg spectru antibiotic a fost înregistrat în cazul extractelor de *L. vulgaris*, care în diluție de 1/5 au inhibat complet dezvoltarea a 6 tulpini din totalul de 13 studiate, iar la 7 tulpini s-a observat o creștere slabă. Este de remarcat, de asemenea, acțiunea antibiotică a extractului obținut din *L. nummularia*, care în diluția de 1/5 a inhibat complet dezvoltarea la 3 tulpini, iar la celelalte s-a înregistrat o creștere slabă. Cel mai redus efect s-a observat la extractele de *L. punctata* cu trei tulpini sensibile.

Tabelul I

Acţiunea antibiotică a extractului de *L. nummularia* asupra unor tulpini de micobacterii

Nr. crt.	Denumirea tulpinilor	Diluţii 1/5	Diluţii 1/25	Martor
1	*M. tuberculosis* var. *hominis* : H. 37 Rv	Steril	+	+++
2	*M. tuberculosis* var. *hominis* : Ratti	Steril	Steril	+++
3	*M. tuberculosis* var. *hominis* : F_1	+++	++++	++++
4	*M. tuberculosis* var. *hominis* : 1985	Steril	++	+++
5	*M. tuberculosis* var. *hominis* : 1983	+	+++	++++
6	*M. tuberculosis* var. *hominis* : 7788	+	++	+++
7	*M. tuberculosis* var. *hominis* : 2073	+	+++	+++
8	*M. tuberculosis* var. *hominis* : 1991	+	+++	+++
9	*M. tuberculosis* var. bovis	+	+++	++++
10	*Mycobacterium smegmatis*	++	+++	++++
11	*Mycobacterium thamnopheos*	++	+++	+++
12	*Mycobacterium phlei*	++	+++	++++
13	*M. tuberculosis* var. *avium*	++	+++	+++

Tabelul II

Acţiunea antibiotică a extractului de *L. vulgaris* asupra unor tipuri de tulpini de micobacterii

Nr. crt.	Denumirea tulpinilor	Diluţii 1/5	Diluţii 1/25	Martor
1	*M. tuberculosis* var. *hominis* : 37 Rv.	Steril	+	+++
2	*M. tuberculosis* var. *hominis* : Ratti	Steril	Steril	+++
3	*M. tuberculosis* var. *hominis* : F_1	+	++	++++
4	*M. tuberculosis* var. *hominis* : 1985	+	++	+++
5	*M. tuberculosis* var. *hominis* : 1983	±	+++	++++
6	*M. tuberculosis* var. *hominis* : 7788	Steril	++	+++
7	*M. tuberculosis* var. *hominis* : 2073	Steril	++	+++
8	*M. tuberculosis* var. *hominis* : 1991	Steril	+++	+++
9	*Mycobacterium smegmatis*	+	+	++++
10	*Mycobacterium thamnopheos*	±	+	+++
11	*Mycobacterium phlei*	±	++	++++
12	*M. tuberculosis* var. *avium*	Steril	+++	+++
13	*M. tuberculosis bovis*	++	+++	++++

Tabelul III

Acţiunea antibiotică a extractului de *L. punctata* asupra unor tulpini de micobacterii

Nr. crt.	Denumirea tulpinilor	Diluţii 1/5	Diluţii 1/25	Martor
1	*M. tuberculosis* var. *hominis* : H. 37 Rv	+	++	+++
2	*M. tuberculosis* var. *hominis* : Ratti	Steril	Steril	+++
3	*M. tuberculosis* var. *hominis* : F_1	++	++++	++++
4	*M. tuberculosis* var. *hominis* : 1985	+++	+++	+++
5	*M. tuberculosis* var. *hominis* : 1983	+++	++++	++++
6	*M. tuberculosis* var. *hominis* : 7788	+++	+++	+++
7	*M. tuberculosis* var. *hominis* : 2073	+++	+++	+++
8	*M. tuberculosis* var. *hominis* : 1991	+++	+++	+++
9	*M. tuberculosis* var. *bovis*	+	+++	++++
10	*Mycobacterium smegmatis*	+++	++++	++++
11	*Mycobacterium thamnopheos*	++	+++	+++
12	*Mycobacterium phlei*	+++	++++	++++
13	*M. tuberculosis* var. *avium*	+++	+++	+++

Extractele obținute din cele 3 specii de *Lysimachia* în diluții de 1/25 au manifestat o acțiune antibiotică redusă, în majoritatea cazurilor cu excepția tulpinilor : *M. tuberculosis* var. *hominis* H. 37 Rv., Ratti, *M. smegmatis* și *M. thamnopheos*.

Tabelul IV

Acțiunea antibiotică a fracțiunii acetonice obținute din extractul apos de *L. nummularia* asupra unor tulpini de micobacterii

Nr. crt.	Denumirea tulpinilor	Diluția 0,5/6	Martor
1	*M. tuberculosis* var. *hominis* : 1985	Steril	+++
2	*M. tuberculosis* var. *hominis* : 1983	Steril	+++
3	*M. tuberculosis* var. *hominis* : 7788	Steril	+++
4	*M. tuberculosis* var. *hominis* : 2073	Steril	+++
5	*M. tuberculosis* var. *hominis* : 1991	Steril	+++
6	*M. tuberculosis* var. *hoiminis* : F_1	+	+++
7	*M. tuberculosis* var *avium*	+	+++
8	*Mycobacterium smegmatis*	Steril	+++
9	*Mycobacterium thamnopheos*	++	+++
10	*Mycobacterium phlei*	+++	+++

Din rezultatele tabelului IV, se poate constata că fracțiunea acetonică prezintă o acțiune antibiotică foarte pronunțată în diluția de 0,5/6 asupra următoarelor tulpini : *M. tuberculosis* var *hominis.* : 1985, 1983, 7788, 2073, 1991 și *M. smegmatis*. Au manifestat o sensibilitate redusă tulpinile *M. phlei, M. thamnopheos* și *M. tuberculosis* var. *hominis* F1.

CONCLUZII

Am urmărit acțiunea antibiotică a extractelor apoase obținute din părțile aeriene ale speciilor *Lysimachia nummularia, L. vulgaris* și *L. punctata* asupra unor tulpini de micobacterii. Extractele de *L. nummularia* și *L. vulgaris* în diluțiile de 0,5/6 și 1/5 inhibă complet dezvoltarea tulpinilor : *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis* 1983, 1985, 1991, 2073, 7788, H. 37 Rv., Ratti, *Mycobacterium smegmatis, Mycobacterium tuberculosis* var. *avium.*

Dintre cele trei specii studiate, cele mai eficace au fost extractele obținute din părțile aeriene de *L. vulgaris,* care în diluția de 1/5 inhibă complet dezvoltarea a 6 tulpini dintre cele 13 tulpini studiate, iar la 7 s-a observat o creștere slabă.

De asemenea, s-a dovedit foarte eficace fracțiunea acetonică obținută din extractul apos de *L. nummularia,* care în diluție de 0,5/6 a inhibat complet dezvoltarea a 6 tulpini din cele 10 studiate. S-a observat o acțiune antibiotică redusă în cazul tulpinilor de *M. thamnopheos, M. phlei* și *M. tuberculosis* var. *hominis* F1.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Flora Republicii Populare Române, vol. VII, p. 42.
2. RÁCZ G., FÜZI J., DOMOKOS L. — *Orv. Szemle*, 1965, nr. 1, p. 55.
3. FÜZI I., RÁCZ G., PAPP J., DOMOKOS L. — *Farmacia (Buc.)*, 1966, nr. 6, p. 367.

Articol intrat în redacție la 2.XII.1965.

Indicele de clasificare : 615.32 Lysimachia — 017.799.3

FARMACIA
vol. XIV, nr. 11, anul 1966

Cercetări asupra unor noi compuşi potenţial-citostatici. Iodacetil-derivaţi ai 2-amino- 5-alchil- 1,3,4,-tiadiazolului

F. GAGIU

Lucrare efectuată în Laboratorul de sinteze chimice al Institutului oncologic, Cluj

În 1933, A. Goldfeder observă că injectarea acidului iodacetic asociat cu clorura de amoniu sau de calciu asupra tumorilor animale face ca aceste tumori să-şi reducă volumul sau să dispară în proporţie de 38% la şoareci şi 51% la şobolani (1).

Doi ani mai tîrziu, W. Franks şi colab. (citaţi de 2) menţionează faptul că creşterea tumorii C-180 la şoarece este apreciabil inhibată, prin injectarea în tumori a 0,1 cm^3, soluţie de acid iodacetic 1% ; efect mai puţin apreciabil în cazul tumorii C-63.

O serie de alţi autori, studiind experimental şi clinic (3, 4, 5) efectul inhibitor glicolitic — furnizat de acidul iodacetic —, singur sau asociat, precum şi efectul antitumoral — experimental şi clinic datorit acestui acid, ajung la constatări încurajatoare ; literatura, citînd cazuri clinice (6) în care tratamentul cu acid iodacetic a condus la rezultate terapeutice bune (tratament nedefinit) în : leucemii acute mieloblastice şi limfatice, carcinom gastric, carcinomul colonului cu metastaze în ficat, carcinomul pulmonar şi boala Hodgkin.

Totodată, în urma unor studii, urmărindu-se coagularea (deficientă în cancer), determinată prin indicii de iodacetat scăzuţi (7), s-a observat nespecificitatea acestui fapt, comparativ cu tumorile benigne.

Considerat fiind ca un inhibitor necompetitiv (8) asupra grupărilor — SH din enzimele proteice, acidul iodacetic acţionează ireversibil (9), ca un agent de alchilare (10), după schema : enzimă-SH-ICH_2-COOH$\rightarrow$enzimă-S-CH_2-COOH+HI.

În sfîrşit, cercetările lui O. Friedman şi A. Rutenburg (citat de 11) asupra N-iodacetil-fenilalaninei, care s-a dovedit activă în sarcomul 180, precum şi efectele terapeutice încurajatoare (fără a prezenta o toxicitate apreciabilă), semnalate de M. Black şi I. Kleiner (citaţi de 12) ca fiind atribuite acidului iodacetic, ne-au atras atenţia în mod deosebit.

Ne-am propus deci, cu această ocazie, să obţinem o serie de noi compuşi potenţial-citostatici, în care gruparea activă să fie monoiodacetilul.

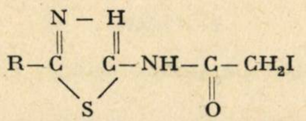
În ceea ce priveşte molecula-suport, ne-am fixat asupra nucleului 2-amino-1,3,4-tiadiazolic, deoarece datele din literatură prezintă unii derivaţi ai acestuia ca avînd un efect inhibitor asupra melanomului, glioblastomului, limfosarcomului (13), sarcomului 180 şi a unor leucoze la şoarece (14).

Deoarece şi alte cercetări (15, 16, 17, 18) confirmă activitatea derivaţilor 1, 3, 4-tiadiazolici asupra tumorilor experimentale şi a leucozei, alegerea acestei molecule suport apare motivată, scontîndu-se, în acelaşi timp, pe o eventuală potenţare în activitatea biologică, a noilor compuşi, la care gruparea monoiodacetil apare grefată la amina din poziţia 2.

În ceea ce priveşte alegerea substituentului din poziţia -5- şi căruia i-am atribuit valori de la CH_3-, -C_7H_{15}- (catene normale sau ramificate), am avut în vedere intensitatea diferită a efectului inductiv (+I), pasibil de a aduce o exaltare din punct de vedere biologic, în cazul compuşilor de acest gen.

Redăm mai jos tabelul sinoptic al noilor compuşi sintetizaţi (tabelul I), pe care nu i-am găsit citaţi în literatura de specialitate ce ne-a stat la dispoziţie. Pentru obţinerea acestora am sintetizat mai întîi aminele 1, 3, 4-tiadiazolice-5-substituite, care au fost condensate cu clorura acidului monocloracetic. Derivaţii 2-(monocloracetil) amino-5-alchil-1, 3, 4-tiadiazolici rezultaţi, prin refluxare în etanol absolut — în prezenţă de iodură de potasiu, ne-au furnizat compuşii monoiodacetilaţi respectivi.

Tabelul I



Tabel sinoptic al noilor compuşi

Nr.	R	Formula brută	Greutatea moleculară	Randament (%)	P.T. C°	Solvent recristalizat	N (%) Calculat	N (%) Găsit
I	H–	$C_4H_4IN_3OS$	269,072	54	177–9	etanol apă	15,60	15,57
II	CH_3–	$C_5H_6IN_3OS$	283,098	53	189–90	etanol apă	14,80	14,92
III	CH_3-CH_2–	$C_6H_8IN_3OS$	297,124	59	171–2	etanol apă	14,11	14,27
IV	$CH_3-CH_2CH_2$–	$C_7H_{10}IN_3OS$	311,15	48,2	148–9	etanol apă	13,50	13,38
V	$(CH_3)_2$>CH–	$C_7H_{10}IN_3OS$	311,15	53	153–5	etanol apă	13,50	13,70
VI	$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2$	$C_8H_{12}IN_3OS$	325,176	49	160–4	etanol apă	12,92	12,76
VII	$(CH_3)_2$>CH-CH_2-	$C_8H_{12}IN_3OS$	325,176	58	153–4	etanol apă	12,92	21,93
VIII	$CH_3-(CH_2)_4$–	$C_9H_{14}IN_3OS$	339,202	52	153–4	etanol apă	12,38	12,49
IX	$CH_3-(CH_2)_5$–	$C_{10}H_{16}IN_3OS$	353,228	52	149–50	etanol apă	11,90	12,08
X	$CH_3-(CH_2)_6$–	$C_{11}H_{18}IN_3OS$	367,254	57	141–2	etanol apă	11,41	11,60

Constituţia chimică a noilor compuşi a fost dovedită pe baza determinărilor cantitative (microdozarea azotului), precum şi prin studiul spectrofotometric *.

* Analiza spectrală în I.R. a fost realizată în cadrul Institutului oncologic Cluj, în colaborare cu chim. D. Postescu, iar partea experimentală în colaborare cu chim. U. Binder, cărora le aducem mulţumiri, pe această cale.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

A. OBȚINEREA CICLULUI 2-AMINO-1,3,4-TIADIAZOLIC-5-SUBSTITUIT

2-amino-1,3,4-tiadiazolul și 2-amino-5-metil-1,3,4-tiadiazolul au fost obținuți după metoda lui M. Freund și C. Meinecke (19), 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazolul — după un patent american aparținînd lui G. W. Steahly (20), iar compușii 2-amino-1,3,4-tiadiazolici avînd în poziția 5 catene normale sau ramificate cu un număr de 3—7 atomi de carbon au fost sintetizați după metoda lui F. Chubb și J. Nissenbaum (21).

B. CONDENSAREA AMINELOR TIADIAZOLICE CU CLORURA ACIDULUI MONOCLORACETIC

2-(monocloracetil) amino-1,3,4-tiadiazolul. La 5,05 g (0,05 mol.) din 2-amino-1,3,4-tiadiazol suspendat în 100 ml benzen, se adaugă 6,325 g (0,056 mol.) clorură de monocloracetil proaspăt distilată. Se refluxează timp de 6 ore și apoi se îndepărtează benzenul ; se neutralizează cu soluție de $NaHCO_3$ de concentrație 5%, se filtrează, usucă și recristalizează din etanol absolut. Cu randament de 44% se obține produsul purificat, alb, cristalin (cu acțiune ușor iritantă asupra mucoaselor nazale), care se închide la culoare prin încălzire și se topește — cu descompunere, la 228°.

$C_4H_4ClN_3OS$	N% calculat : 23,65
greutatea moleculară = 177,719	N% găsit : 23,70

Prezentăm unele rezultate parțiale referitoare la frecvențele de absorbție în I.R. legate de existența grupării monocloracetilamino (din respectivul compus) și anume :

$$\nu HN \cdot cm^{-1} = 3175 ; \quad \nu C = O\, cm^{-1} = 1720 ;$$

Ceilalți 2-(monocloracetilamin-5-alchil-1,3,4-tiadiazoli s-au obținut conform datelor prezentate de noi anterior (22, 23).

C. OBȚINEREA 2-(MONOIODACETIL) AMINO-5-ALCHIL-1,3,4-TIADIAZOLILOR

I. *Prepararea 2-(monoiodacetil) amino-1,3,4-tiadiazolului*

Se mențin sub reflux, timp de 5 ore, 0,85 g din 2-(monocloracetil) amino-1,3,4-tiadiazol, 60 ml etanol absolut și 0,91 g iodură de potasiu. După îndepărtarea solventului în proporție de 3/4, se răcește și se filtrează produsul brut, care se recristalizează din etanol-apă. Cu un randament de 54% se obține produsul purificat alb, cristalin (sensibil la lumină) ce topește — cu descompunere, la 177—79°.

$C_4H_4IN_3OS$	N% calculat = 15,60
greutatea moleculară = 269,72	N% găsit = 15,57

METODA GENERALĂ DE OBȚINERE A DERIVAȚILOR 2-(MONOIODACETIL) AMINO-5-ALCHIL-1,3,4-TIADIAZOLICI

Se menține sub reflux în etanol absolut derivatul 2-(monocloracetil) amino-5-alchil-1,3,4-tiadiazolic, respectiv (19, 20, 21, 23) cu iodură de potasiu ; raport : 1,1—1,5 p., timp de 5—10 ore. Se îndepărtează 3/4 din solvent, răcește și filtrează. După uscare, produsul brut se recristalizează din etanol-apă, cînd se obțin derivații monoiodacetilați purificați, solubili în : etanol, metanol, acid acetic, dioxan, insolubili în apă. Punctele de topire nu au fost corectate (determinarea acestor puncte de topire este destul de dificilă, deoarece compușii se îmbrunează puternic în timpul încălzirii, topind cu descompunere). Culoarea compușilor I—X este albă-slab gălbuie, substanțele fiind sensibile la lumină (se descompun).

Tabelul II

Nr. art.	ν NH cm^{-1}	ν C=O cm^{-1}
I	3 170	1 702
II	3 176	1 698
III	3 184	1 697
IV	3 187	1 694
V	3 178	1 696
VI	3 180	1 690
VII	3 180	1 695
VIII	3 185	1 692
IX	3 188	1 692

Date asupra compuşilor, pe baza analizei spectrofotometrice: Redăm, în tabelul II, unele rezultate parţiale referitoare la frecvenţele benzilor de absorbţie în I.R. legate de existenţa în molecula compuşilor, a grupării monoiodacetil-amino. Vibraţia de valenţă ν (NH) se face remarcată în spectru prin benzi de intensitate medie în intervalul 3 188—3 170 cm^{-1}. Frecvenţa relativ mai scăzută, precum şi caracterul de bandă largă pot fi explicate de prezenţa asocierilor intermoleculare, prin punţi de hidrogen (24). În domeniul 1 670—1 700, se află o bandă intensă, pe care o atribuim grupării C=O.

STUDIUL ACTIVITĂŢII CITOSTATICE *

La testarea compuşilor I—X s-a folosit ca metodă de lucru tehnica de testare fitobiologică în soluţii cafeinizate (25, 26, 27) pe meristeme radiculare ale cariopselor germinate de grîu. Soluţiile de cercetat au răspuns la concentraţii de 0,05, 0,025 şi 0,012‰. Substanţele cercetate — cu rezultate variabile, sensibil mai bune — pînă la C 4 — au provocat apariţia de stat mocineze caracterizate prin: formare de punţi anafazice şi telofazice, fragmentări de cromozomi etc. Se remarcă, pe lîngă numărul bogat de cineze anormale şi cineze normale. Menţionăm că aceşti compuşi au fost studiaţi faţă de martor, precum şi faţă de aminele tiadiazolice neacilate. În comparaţie cu monoiodacetil-derivaţii, aminele tiadiazolice respective au o activitate mitodepresivă foarte redusă (singura amină tiadiazolică cu oarecare activitate fiind 2-amino-1,3,4-tiadiazolul). Testările fitobiologice continuă, rezultatele urmînd a fi comunicate cu ocazia altei lucrări.

CONCLUZII

Interesul prezentat de unii derivaţi ai 2-amino-1, 3, 4-tiadiazolului asupra tumorilor experimentale şi a leucemiei ne-au determinat să sintetizăm o serie de noi compuşi monoiodacetilaţi ai 2-amino-1, 3, 4-tiadiazolului, avînd substituite în poziţia 5, diferite catene alchilice (normale sau ramificate). În vederea obţinerii acestora s-au preparat mai întîi aminele tiadiazolice respective, care, prin condensare cu clorura acidului monocloracetic, ne-au furnizat compuşii monocloracetilaţi. Prin tratare cu iodură de potasiu în etanol absolut, am obţinut în final compuşii monoiodacetilaţi, ce au constituit obiectul prezentei lucrări.

Constituţia compuşilor a fost determinată pe cale chimică (microdozarea azotului), precum şi prin metode fizico-chimice moderne (spectrele de vibraţie moleculară în I.R.).

Studiul preliminar al activităţii mitodepresive, efectuat prin testări fitobiologice, prezintă o parte din noii compuşi, ca interesanţi, urmînd ca cercetări de viitor să confirme în ce măsură activitatea citostatică a acestora ar putea deveni sau nu remarcabilă.

În dorinţa de a stabili noi relaţii între structura chimică şi activitatea mitodepresivă, cercetările noastre, urmărind obţinerea de noi compuşi haloacetilaţi din seria 2-amino-1, 3, 4-tiadiazolului-5-substituit, continuă.

---

* Studiul activităţii citostatice a fost efectuat în colaborare cu ing. T. Suciu (Catedra de fiziologie vegetală a Institutului agronomic, Cluj), căruia îi aducem, pe această cale, mulţumiri.

BIBLIOGRAFIE

1. OLESON J. şi colab. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1955, vol. 77, p. 6 713.
2. BURCHENAL J. H., DAGG M. — *Proc. Amer. Ass. Cancer. Res.*, 1956, vol. 2, nr. 2, p. 97.

3. SHAPIRO D. M. și colab. — *Cancer Res.*, 1957, vol. 29, nr. 17 ; *C.A.*, 1958, vol. 52, p. 578.
4. HUMPHREYS S. R. și colab. — *Cancer Res.*, 1962, vol. 22, p. 483 ; *Excerpta med.*, 1963, vol. XVI, nr. 11, p. 164.
5. PLATONOVA G. N. — *C.A.*, 1964, vol 60, p. 1 010.
6. CIOTTI M. M. și colab. — *Cancer Res.*. 1960, vol. 20, p. 1 195.
7. GOLDIN A. și colab. — *J. Natl. Cancer Inst.*, 1958, vol. 21, p. 495.
8. SWEENY A. și colab. — *J. Med. Chem.*, 1964, vol. 7, nr. 3, p. 359.
9. LEVI I. și colab. — *Science*, 1960, vol. 131, p. 666.
10. LEVI I. — *C.A.*, 1963, vol. 58, p. 12 671.
11. LEVI I., BLANDEL H. — *C.A.*, 1962, vol. 57, p. 3 294.
12. LEVI I. și colab. — *Can. J. Chem.*, 1960, vol. 38, p. 1 135.
13. COSTĂCHEL O. și colab. — Oncologie generală, Ed. medicală, București, 1961, p. 436.
14. GAGIU F., MAVRODIN AL. — *Farmacia (Buc.)*, 1966, nr. 1, p. 21.
15. GAGIU F., DAICOVICIU C., BINDER U. — Volum „Comunicări la Congresul jubiliar internațional de farmacie", Praga, 1965, p. 110.
16. GAGIU F., TODORUȚIU C., MULEA R., DAICOVICI C., BINDER U. — Volumul „Comunicări la Conferința națională de oncologie", București, 1965, p. 46.
17. MAVRODIN AL., ZOTTA V., DEMETRESCU CĂTĂLINA, OȚELEANU D., CHIRIȚĂ C., MORAIT AURORA, LEHENE-CHILIBON ELENA — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 6, p. 331.
18. CHUBB F. L., NISSENBAUM JAQUELINA — *Can. J. Chem.*, 1959, vol. 37, p. 1 121.
19. FREUND M., MEINECKE C. — *Chem. Ber.*, 1896, vol. 29, p. 2 511.
20. * * * — Patent American 2 422 052 ; *C.A.*, 1947, vol. 41, p. 5 902.
21. GAGIU F., MAVRODIN AL. — *Bull. Soc. Chim. Fr.* (sub tipar), 1966.
22. GAGIU F., DAICOVICIU C., BINDER U. — Al XXV-lea Congres internațional de științe farmaceutice, Praga, 1965, p. 110 (volumul de rezumate).
23. JONES R. N., SANDORFY C., WEISSBERGER A. — Tehnic of organ chemistry, Interscience Publishers Inc., New York, 1958, vol. IX, p. 519.
24. CONSTANTINESCU D. GR., RETEZEANU M., OȚELEANU R., CONSTANTINESCU M. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, nr. 10, p. 587.
25 CONSTANTINESCU D. GR., CONSTANTINESCU M., RETEZEANU M., OȚELEANU R. — *Z. Arzneimittel Forsch.*, 1962, nr. 8, p. 827.
26. CONSTANTINESCU D. GR., RETEZEANU M., OȚELEANU R., CONSTANTINESCU M., GRIGORESCU E. — *C.R. Ass. Soc. (Paris)*, 1962, vol. 254, p. 1 665.

Articol intrat în redacție la 29.VI.1966.

Indicele de clasificare : 615.771.7—092.259

RÉSUMÉ

F. Gagiu — RECHERCHES CONCERNANT QUELQUES NOUVEAUX PRODUITS POTENTIELLEMENT CYTOSTATIQUES : LES IODACÉTYL-DÉRIVÉS DU 2-AMINO-5-ALKYL-1,3,4-THIADIASOL

Les auteurs ont synthétisé dix produits nouveaux non cités jusqu'à présent dans la littérature — dérivés du 2-amino-1,3,4-thiadiazol. On a introduit comme substituants dans la position 2 le groupement monodiacétyl et dans la position 5, différentes chaînes (C_1-C_7) alkyliques (normales ou ramifiées). La synthèse des produits a été réalisée en partant des amines thiadiasoliques respectives, par la condensation desquelles avec le chlorure de l'acide monochloracétique on a obtenu les produits monochloracétylés, où la substitution du chlore par l'iode a été effectuée à l'aide de l'iodure de potassium en éthanol absolu. La constitution des produits a été déterminée par analyse et par une étude spectrophotométrique en I.R. Le test phytobiologique démontre qu'une partie des nouveaux produits (jusqu'à C_4) sont intéressants au point de vue de leur activité cytostatique.

ZUSAMMENFASSUNG

F. Gagiu — UNTERSUCHUNGEN EINIGER NEUER POTENTIELL CYTOSTATISCHER VERBINDUNGEN. JODACETYLDERIVATE DES 2-AMINO-5-ALKYL-1,3,4-THIADIAZOLS

Verff. stellen 10 neue Verbindungen — Derivate des 2-Amino-1,3,4-Thiadiazols — her, die bisher im Schrifttum nicht genannt wurden. Als Substituenten wurden in der Zweierstellung die Monojodacetylgruppe und in der Fünferstellung verschiedene Alkylseitenketten (C_1-C_7; normale oder verzwigte) eingesetzt. Die Synthese der Verbindungen erfolgte ausgehend von den betreffenden Thiadiazolaminen durch deren Kondensation mit Monochloressigsäurechlorid die aus Monochloracetylverbindungen erhalten wurden, in denen der Ersatz des Chlors durch Jod mit Hilfe von Jodkali in absolutem Äthanol erfolgte. Die Zusammensetzung der Verbindungen wurde analytisch und durch spektrophotometrische Untersuchung in Ultrarotlich bestimmt. Die phytobiologische Testung findet einen Teil der neuen Verbindungen (bis C_4) als interessant aus der Sicht ihrer cytostatischen Aktivität.

SUMMARY

F. Gagiu — INVESTIGATIONS ON SOME NEW, POTENTIALLY CYTOSTATIC COMPOUNDS. THE IODINEACETYL DERIVATES OF 2-AMINO-5-ALCHYL--1,3,4-THIADIAZOL

The authors report on the synthesis of ten new compounds, not yet cited in literature — derivates of 2-amino-1,3,4-thiadiazol. The monoiodineacetyl group was introduced in position 2 as substituent, and different alchylic chains (normal or ramified, C_1-C_7) in position 5. Synthesis of the compounds was started from the respective thiadiazolic amines by condensation with monochloracetic acid chloride, obtaining monochloracetylated compounds in which the substitution of chlorine by iodine was performed with the aid of potassium iodide in absolute ethanol. The composition of the compound was determined by analytical methods and spectrophotometry in infrared light. Phytobiologic testing showed that part of the compounds (up to C_4) appeared to be of interest as regards their cytostatic activity.

РЕЗЮМЕ

Ф. Гаджиу — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНО ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ: ЙОДАЦЕТИЛ-ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНО-5-АЛКИЛ-1,3, 4-ТИАДИАЗОЛА

Авторы синтезировали 10 новых, еще не упомянутых до настоящего времени в литературе по специальности препаратов: производеных 2-амино-1,3,4-тиадиазола. В качестве заменителей была введена в позицию 2 группа монойододиацетил, а в позицию 5 — различные (C_1—C_7) алкиловые катены (нормальные или разветвленные). Синтез этих производных был получен исходя из соответствующих тиазоловых аминов, в результате конденсации которых с хлорурой монохлоруксусной кислоты были получены ппоизводные монохлорацетилата, в которых замена хлора йодом была произведена при помощи йодистого калия в абсолютном этаноле. Состав производных был определен аналитическим путем, а также при помощи спектрифотометрического исследования в ультракрасных лучах. Фитобиологическое тестирование обнаруживало часть новых производных (до C_4), представляющих интерес с точки зрения их цитостатической активности.

FARMACIA
vol. XIV, nr. 11, anul 1966

Soluții apoase injectabile ale unor vitamine liposolubile

RUJA GHERGHINOF, V. PILEA, MIOARA IONESCU, RODICA PĂIUŞAN
Lucrare efectuată la Institutul de cercetări chimico-farmaceutice, Bucureşti

Sînt cunoscute inconvenientele administrării parenterale a soluţiilor uleioase de vitamine liposolubile :

— durere la administrare ;

— resorbţie lentă ;

— necroză la locul injectării şi imposibilitatea de a fi administrate subcutan şi intravenos.

Aceste dezavantaje se datoresc uleiului vegetal şi adjuvanţilor folosiţi (alcool benzilic, fenol etc.).

În ultimul timp, se întîlnesc pretutindeni preocupări pentru înlocuirea acestor soluţii uleioase cu dispersii apoase, care sînt mai uşor resorbite, prezentînd, iniţial, un înalt nivel sanguin şi deci o acţiune mai rapidă. De asemenea, toleranţa este mai bună, oferind posibilitatea de a fi asociate cu alte medicamente hidrosolubile şi pretîndu-se la administrări subcutane şi intravenoase.

Ţinînd seama de aceste considerente, cercetările noastre s-au orientat — în primul rînd — înspre stabilirea unor formule de dispersii apoase pentru vitaminele A şi D.

În cazul vitaminei A, se preferă formele esterificate, care pot fi sterilizate cu pierderi neglijabile de activitate. Dintre acestea, esterul palmitic se pretează mai bine pentru dispersia apoasă, prezentînd o stabilitate superioară esterului acetic. În cazul vitaminei D, se recomandă vitamina D_3 cristalizată (Cholecalciferolul), forma naturală, de origine animală, care prezintă o stabilitate mai bună, decît a vitaminei D_2, avînd faţă de aceasta din urmă şi avantajul că nu produce rezistenţă la administrare prelungită.

Pentru obţinerea dispersiilor apoase, este necesar să se aducă produsele în formă „hidrosolubilă“ prin folosirea unor agenţi de solubilizare. Acestui grup aparţin umectanţii sau agenţii activi de suprafaţă.

Datorită caracterului lor bipolar, ele permit ca o substanță medicamentoasă insolubilă în apă să fie adusă în soluția apoasă, fără vreo schimbare a structurii chimice.

În literatura de specialitate sînt folosiți diverși umectanți, dintre care cităm : unii derivați polietilenoxidici ai alcoolilor polivalenți parțial esterificați : monolaurat, monopalmitat, monostearat, monooleiat și eteri ai alcoolilor superiori (polioxietilen-lauril-eter, polioxietilen-cetil-stearil etc.) (1).

Acești agenți activi de suprafață sînt comuni, atît palmitatului de vitamină A, cît și colecalciferolului. În cazul acestuia din urmă, se folosesc ca solubilizanți : etanolul, alcoolul izobutilic, alcoolul benzilic, alcoolul izoamilic etc. (2).

Pentru asigurarea stabilității vitaminelor în dispersii apoase, se recomandă folosirea de substanțe antioxidante sinergice ca : butilhidroxitoluen, butilhidroxianisol, N.D.G.A. n -propilesterul acidului galic, acid galic, acid tiomalic, acid ascorbic, acid citric etc.

PARTE EXPERIMENTALĂ

1. Pentru obținerea unei dispersii apoase de palmitat de vitamină A, s-a folosit un ulei vitaminic stabilizat cu butilhidroxitoluen cu o concentrație de 1 000 u/mg. Ca agent activ de suprafață și solubilizant, am experimentat, cu rezultate pozitive, *Tween 80*, tensioactiv neionic, care, fiind indiferent din punct de vedere chimic, este adecvat pentru obținerea unei astfel de forme. În același timp, este superior celorlalți umectanți, conferind o mai bună stabilitate dispersiei vitaminice apoase, prin aceea că moleculele uleiului vitaminic sînt înconjurate de miceliile coloidale ale acestuia, care le protejează contra oxidării. Pe de altă parte, prezintă o acțiune bactericidă și bacteriostatică și este indiferent din punct de vedere fiziologic.

O cantitate de 100 mg *Tween 80* în soluție 10%, pentru o administrare i.v. este practic inofensivă (3). Trebuie ținut seama și de considerentul că la prepararea dispersiilor apoase care conțin substanțe liposolubile rolul dispersanților este evident. Griffin a stabilit ecuația prin care se poate obține balanța hidrofil-lipofilă (H.L.B.) cea mai favorabilă (15—17). În cazul administrării *Tween 80,* această valoare este 15 (4).

Dintre stabilizanți și corectori ai pH, am ales acidul ascorbic, care este superior acidului citric (3). Ținînd seama de aceste considerente, am stabilit următoarele proporții pentru substanța activă și adjuvanții respectivi : palmitat de vitamina A — 22 000 U.I./ml (supradozat cu 10%). Este important să se țină seama că literatura de specialitate recomandă supradozarea vitaminei cu 20—30% (5). Practic, am constatat că este suficientă o supradozare de 10%, care să asigure produsului o stabilitate convenabilă în timp. A fost necesar să se adauge *Tween 80* în proporție de 10 părți pentru 1,1 părți de vitamină, experimental constatînd că acest raport este cel mai favorabil pentru obținerea unei dispersii apoase limpezi și stabile.

Ca antioxidant sinergic am folosit acidul ascorbic, în proporție de 0,4% (g/v). În aceste condiții, se obține o dispersie apoasă limpede și stabilă cu pH = 3—4.

Pentru asigurarea stabilității vitaminei A, este obligatorie înfiolarea în atmosferă de azot. În ceea ce privește sterilizarea, deși unii autori indică sterilizarea fiolelor și la 112°, timp de 30 de minute (6), am constatat, experimental, că temperatura peste 100° dăunează stabilității produsului. Ca atare, ținînd seamă de unele indicații din literatură, din care reiese că *Tween*-urile nu pot fi sterilizate la temperaturi peste 100° (7), am aplicat procedeul sterilizărilor repetate de 3 ori la 80°, timp de 60 de minute, la intervale de 24 de ore. În condițiile experimentale stabilite de noi, am obținut un produs stabil, avînd un termen de valabilitate de 1 an de la preparare.

2. Pentru obținerea unei dispersii apoase de vitamina D_3, am folosit o substanță critalizată cu o concentrație de 40 000 u.i./mg. Produsul finit conține 300 000 u.i. vitamină D_3 (g/v).

Ca agent activ de suprafață am folosit tot *Tween 80* în proporție de 15% (greut./v). Ca dizolvant, unii autori recomandă etanolul în proporții pînă la 20% (v/v) (1).

În urma experimentărilor farmacologice efectuate în institutul nostru, s-a constatat că în astfel de condiții, produsul nu este bine tolerat. Acest inconvenient a fost remediat de noi, prin folosirea alcoolului izoamilic ca dizolvant, în proporție de 2,25% (v/v) (6).

În aceste condiții produsul a fost bine tolerat. Ca antioxidant sinergic am folosit tot acidul ascorbic, în proporție de 0,4% (g/v). S-a obținut o dispersie apoasă limpede și stabilă cu un pH de 3—4.

Pentru asigurarea stabilității vitaminei D_3 este, de asemenea, necesară înfiolarea în atmosferă de azot. Produsul finit nu se sterilizează, lucrîndu-se aseptic. În condițiile experimentale precizate, am obținut un produs stabil, avînd un termen de valabilitate de 1 an de la preparare.

CONCLUZII

S-au stabilit metodele de preparare ale dispersiilor apoase injectabile de palmitat de vitamina A și vitamina D_3 cristalizată în concentrație de 20 000 u.i./ml, respectiv 300 000 u.i./ml. Ca agent activ de suprafață am folosit *Tween 80,* care este, în același timp, și solubilizant al palmitatului de vitamină A. Ca solubilizant al vitaminei D_3 am folosit tot *Tween 80,* alcoolul izoamilic ca dizolvant, iar ca antioxidant sinergic acidul ascorbic.

Dispersiile apoase injectabile obținute au termen de valabilitate 1 an de la preparare.

BIBLIOGRAFIE

1. FUCHS L., WICHTL M. — Die Haltbarkeit von Vitamin D_2 (Calciferol) in wässrigen Lösungen, *Pharmazie*, 1956, nr. 11, p. 624—628.
2. * * * — Patent cehoslovac, 1960, 97, 374.
3. GSTIRNER F., TATA S. — Über die Herstellung wässriger injektionslösungen des Vitamine A, D, E und K, von Progesteron und Testosteron Propionat mit Tween Substanzen, *Arch. Pharm.*, 1958, vol. 28, nr. 11/12, p. 191—199.

4. * * * Remington's Practice of Pharmacy, Ed. Mack Easton, 1961.
5. * * * Prospekt „Riche", 1965.
6. CASADIO S. — Tehnologia farmaceutica, Istituto Editoriale Cisalpino, Milano-Varese, 1960.
7. GSTIRNER F. — Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung, Ed. Ferdinand, Enke, Stuttgart, 1960.

Articol intrat în redacţie la 4.IV.1966

Indicele de clasificare: 615.739—015.24

FARMACIA
vol. XIV, nr. 11, anul 1966

Date asupra florei medicinale spontane din Raionul Tîrgu Ocna

MARIA RETEZEANU, ELENA TARPO

Lucrare efectuată la Institutul pentru Controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

În cadrul colaborării cu sectorul productiv de plante medicinale, în cursul anului 1965, am încheiat lucrările de valorificare calitativă și cantitativă a plantelor medicinale din Raionul Tîrgu Ocna.

Prin cunoașterea bazinelor de plante medicinale, sectorul productiv poate întocmi un plan de achiziție real și economic, mărind productivitatea muncii, prin cunoașterea cantităților aproximative existente, precum și calitatea acestora. Totodată, ne-am preocupat de utilizarea unor plante în medicina populară, ca izvor de inspirație pentru viitoarele cercetări științifice.

Tehnica de lucru pe teren, sistematizarea materialului, evaluările cantitative referitoare la posibilitățile de valorificare rațională a materiei prime și reprezentarea grafică a speciilor pe schița geografică, au fost făcute după metodele elaborate de noi în lucrări similare din trecut (1, 3, 7, 8). În cadrul preocupărilor noastre nu au intrat asociațiile de plante.

CONSIDERAȚII GENERALE

Raionul Tîrgu Ocna prezintă un relief destul de variat, cea mai mare parte a teritoriului cercetat este deluroasă și muntoasă, cu înălțimi între 500 și 1 500 m altitudine (vîrful Șandru). Această parte a raionului este acoperită cu păduri de foioase și rășinoase, cu numeroase pășuni, fînețe, poieni, luminișuri, tăieturi și plantații forestiere. Corpurile cele mai importante de păduri sînt cele de la : Slănic, Dofteana, Berzunți, Bogdana și Cașin-Spătaru, aceasta din urmă fiind rezervație naturală, ocrotită de lege, datorită importanței ei științifice deosebite. Acest teren nu a intrat în cadrul preocupărilor noastre.

Raionul prezintă un regim higrografic bogat, din care cităm ca mai importante următoarele : Valea Trotușului, care împarte raionul în aproape două părți egale și care adună apele Slănicului, Oituzului, Taslăului și Cașinului.

CERCETĂRI PRIVIND CONȚINUTUL ÎN PRINCIPII ACTIVE ALE UNOR SPECII MEDICINALE

Probele de plante medicinale recoltate din diferite puncte ale raionului au fost analizate, iar rezultatele determinărilor sînt redate în tabelul I.

Tabelul I

Nr.	Denumirea produsului	Locul de recoltare	Data recoltării anul 1955	Stadiul produsului	Umiditate (g%)	Conținut în oleu eteric (g%)
1	*Herba Millefolii*	D. Mitrofan Pîrgărești	28.VI	În timpul înfloririi	10,47	0,30 cu verd azulen
2	„ „	Cașin	3.VI	„	9,2	0,32 cu verd azulen
3	„ „	Pralea	7.IX	„	10,92	0,36 idem
4	„ „	Mosoarele	29.VI.	„	8,2	0,50 „
5	„ „	Bogdana	30.VI	„	11,09	0,55 „
6	*Menthae longifoliae*	Cireșoaia	30.VI.	Înainte de înflorire	10,92	0,93
7	„ „	D. Leșunț	28.VI	„	7,43	1,125
8	„ „	V. Romeao	5.IX	În timpul înfloririi	15,45	0,992
9	„ „	V. Mihăileasa	7.IX.	„	15,45	1,044
10	„ „	V. Tazlăului la Onești	6.IX.	„	10,98	1,404
11	„ „	Dealul Ghergheanuși	9.IX	„	11,64	1,548
12	*Thymi sp.*	V. Slănic	2.VII.	„	9,5	0,324
13	„ „	V. Hîrja	4.VII	„	10,36	0,44
14	„ „	Cireșoaia	1.VII	„	9,1	0,72
15	„ „	Dofteana	27.VI	„	9,2	0,94
16	„ „	D. Mitrofan	28.VI	„	9,60	1,40
17	„ „	D. Leșunț	26.VI	„	9,60	1,65
18	*Fl. Chamomillae*	D. Mitrofan	26.XI	„	8,7	0,47 cu azulen
19	*Herba Origanii*	Pralea	7.IX	La începutul fructificării	10,92	0,460
						Conținutul în vitamină C (mg %)
20	*Fructus Cynosbati* (*Rosa canina*)	Hîrja	9.IX	în pîrg	62,03 58,75	797 807
21	„ „	D. Mihăilă	11.IX.	„ „	59,12	1 234
22	„ „	Onești	6.IX	„ „	56,60	1 046
23	*R. dumalis*	V. Mihăileasa	7.IX	„ „	63,61	1 251
24	„	Hîrja	9.IX	„ „	57,83	1 074
25	„	Gura Slănic	8.IX.	„ „	73,87	289
26	*Fr. Hippophae*	Heltiu	7.IX.	„ „	76,87	458
27	„ „	V. Tazlău Onești	6.IX	„ „	1	Conținut filicină brută (g %)

(continuare Tabelul 1)

Nr.	Denumirea produsului	Locul de recoltare	Data recoltării anul 1965	Stadiul produsului	Umiditate (g%)	Conţinut în oleu eteric (g%)
28	*Riz. Filicis maris*	V. Romeo	2.III	Apariţia frunzelor	12,30	2,85
29	,,	V. Mihăilă	,,	,,	12,45	2,75
						Conţinut alcaloizi totali (g%)
30	*Folium Hyoscyami*	Gropi	5.VII	În timpul înfloririi	8,00	0,01
31	,, ,,	Gura Slănic	26.VI	,,	8,12	0,02
32	,, ,,	Dumbrava	5.VII	,,	7,89	0,03
33	,, ,,	Bîrsăneşti	6.VII	,,	8,10	0,05
34	,, ,,	Dofteana	27.VI	,,	8,75	0,06
35	Radix Belladonnae	Poeni	28.VI	,,	9,00	0,30
36	,, ,,	V. Slănic	3.VII	,,	8,40	0,32
37	,, ,,	V. Bogdanei	3.VI	,,	8,40	0,45
38	,, ,,	V. Mateiaşi	30.VI	,,	8,12	0,50
39	,, ,,	V. Romeo	5.IX	În timpul fructificării	8,78	0,40
40	,, ,,	V. Mihăileasa	7.IX	,,	9,54	0,37
41	,, ,,	D. Haloş	9.IX	,,	7,83	0,37
42	Folium ,,	V. Slănic	3.VII	În timpul înfloririi	8,25	0,20
43	Herba ,,	,,	3.VII.	,,	8,70	0,30
44	Folium ,,	V. Mihăileasa	30.VI	,,	7,44	0,28
45	Sumitates ,,	,,	30.VI	,,	7,40	0,42
46	Folium ,,	La Tarini	27.VI	,,	7,27	0,45
47	Sumitates ,,	,,	27.VI	,,	8,30	0,40
48	Folium ,,	Hîrja	4.VII	,,	0,30	0,29
49	,, ,,	Bogdana	30.VI	,,	8,78	0,40
50	Sumitates ,,	,,	,,	,,	7,40	0,36
51	Folium ,,	V. Mihăileasa	7.IX	În timpul fructificării	9,20	0,17
52	Sumitates ,,	,,	,,	,,	8,28	0,17
53	Folium ,,	V. Romeo	5.IX	,,	8,08	0,18
54	,, ,,	Haloş	9,IX	,,	8,35	0,23

La plantele cu *oleuri volatile* conținutul în principii active se încadrează în prevederile F.R.VII. și a literaturii de specialitate.

Astfel :

1. *Herba Millefolii* — uleiul esențial este cuprins între 0,30 și 0,55% și din analizele efectuate s-a dovedit a fi bogat în azulen.

2. *Herba Menthae longifoliae* a avut un conținut de 0,93—1,125 g% cînd a fost recoltată înainte de înflorire, și 0,992—1,548 g%, recoltată în timpul înfloririi.

3. La *herba Thymi sp.* sînt variații de conținut în principii active, cuprinse între 0,324 și 1,65 g%. Aceste valori diferite, după cum afirmă unii autori, se datoresc faptului că drogul este alcătuit din mai multe specii ale aceluiași gen.

4. *Flores Chamomillae* a avut un conținut de 0,47 g% oleu volatil, bogat în azulen.

5. *Herba Origani*, recoltată la începutul fructificării a avut un conținut de 0,46% oleu volatil, inferior celui prevăzut în literatura de specialitate (5), aceasta datorîndu-se faptului că nu a fost recoltat în timpul înfloririi.

Conținutul în vitamina C al fructelor de măceș arată variații între limite foarte largi, în dependență de poziția sistematică, condițiile de mediu, faza de dezvoltare și modul de recoltare. Astfel, pentru *Rosa canina* am găsit valori cuprinse între 797 și 1 234 mg%, iar pentru *Rosa dumalis* 1 046—1 074 mg%.

Hippophaë rhamnoides, de la care am recoltat fructe în pîrgă, a avut un conținut în vitamina C cuprins între 289 și 458 mg%, care se încadrează în literatura de specialitate (5).

Conținutul în filicină din rizoma *Filicis maris*, prezintă, de asemenea, valori apreciabile.

Conținutul în alcaloizi. La *Folium Hyoscyamy* am găsit valori de la 0,01—0,06 g% alcaloizi totali exprimați în hiosciamină, deci un conținut foarte variat, fapt semnalat în majoritatea regiunilor din țara noastră (2).

Radix Belladonnae, recoltată în timpul înfloririi, a atins valori pînă la 0,50 g%, în timpul fructificației, conținutul scăzînd pînă la 0,37 g%. Referitor la părțile aeriene, analizele efectuate confirmă datele din literatura de specialitate că vîrfurile plantei sînt mai bogate în alcaloizi decît frunzele (5).

În timpul maturizării fructelor, frunzele au un conținut slab în alcaloizi, fapt care reiese din seriile de analize efectuate în perioada de fructificare, cînd conținutul maxim de alcaloizi este în fruct.

RĂSPÎNDIREA PLANTELOR MEDICINALE ÎN ACEST RAION

Cercetările întreprinse ne-au dat posibilitatea de a identifica 80 de specii de plante medicinale, aparținînd la 64 de genuri și cuprinse în 31 familii.

În schița din fig. 1 sînt reprezentate grafic aprecierile cantitative de la principalele plante medicinale existente în acest raion.

În tabelul II am centralizat evaluările cantitative ale speciilor caracteristice și de la care se pot obține cantități remarcabile de droguri vegetale.

În afară de speciile cuprinse în tabelul II semnalăm posibilitatea de recoltare a următoarelor : *Polygonum hydropiper* L. (Herba 2 800) ; *Crataegus monogyna Jacq.* (fructus 1 600) ; *Trifolium repens* L. (*flores* 3 500) ; *Eryngyum campestre* L. (*radix* 2 000) ; *Pulmonaria* off. L. (folium 3 500); *Matricaria chamomillae* L. (flores 2 000).

În afară de aceste specii se mai găsesc valorificabile unele, în cantități cuprinse între 500 și 2 000 kg materie primă uscată ca : *Equisetum arvense* L., prin culturile din raza comunelor ; *Juniperus communis* L, la Arșița-Leșunț ; *Asarum europaeum* L, prin pădurile de la Hîrja, Larga, Slănic ; *Chelidonium majus* L, sporadic prin tot raionul. *Geum urbanum* L., la marginea pădurilor Dofteana, Leșunț, Bogdana, Valea Rea, Haloș. Prin poieni ca cele de la Manciuc, Bîtca, Grozești, Poiana Sărată găsim *Filipendula hexapetala Gilib.* Pe dealurile Slănic-Cerdac, Mosoare, Poieni, întîlnim specia *Genista tinctoria* L. Prin tot raionul, la

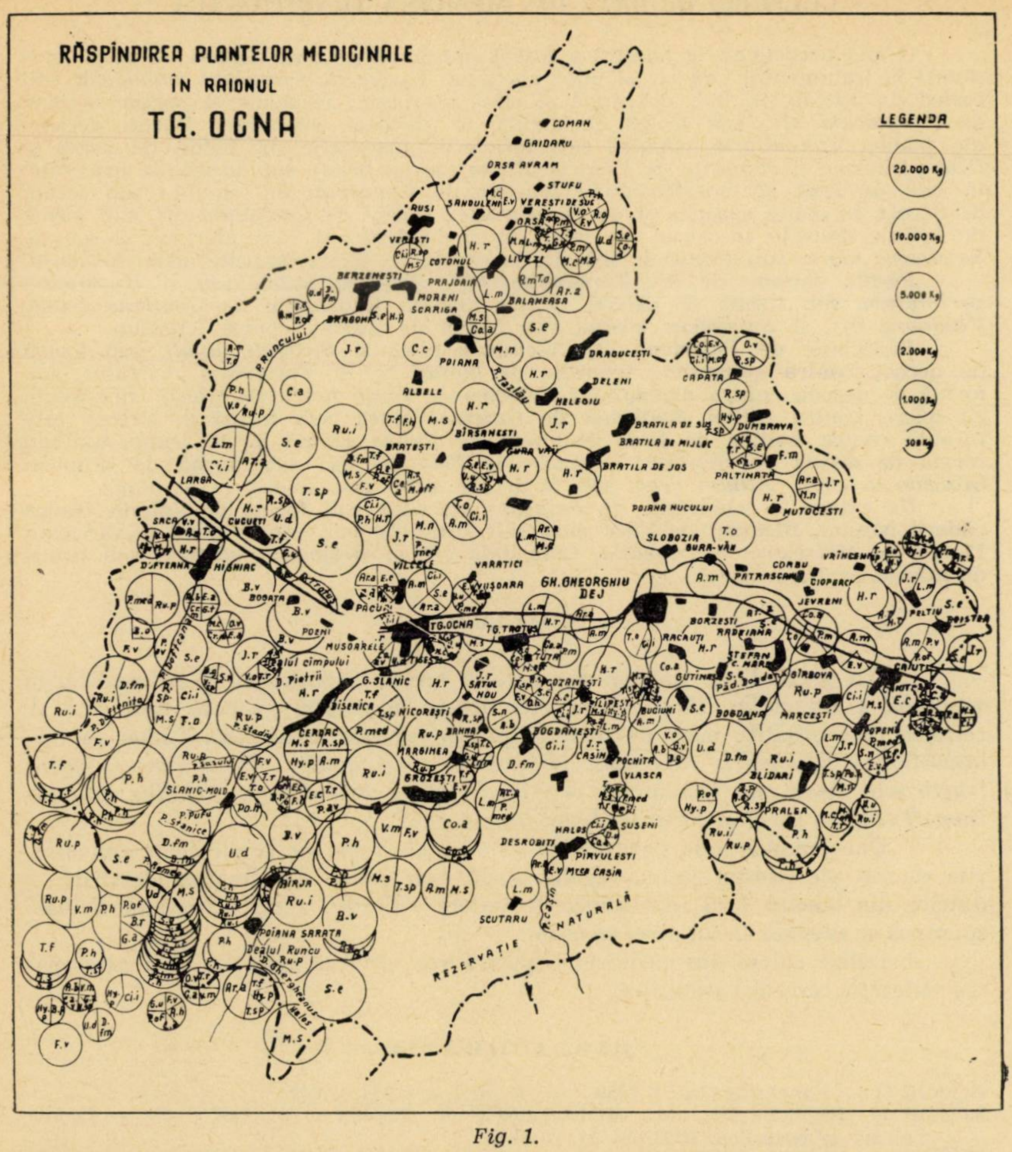


Fig. 1.

marginea culturilor, este răspîndit *Melilotus off.* (L) ; Medik. și Malva neglecta Wallr., prin toate comunele. La Manciuc se găsește *Tilia tomentosa* Mnch. și *T. cordata* Mill.

Pe dealurile Romeo, Heveder, Slănicel și Dobru găsim *Calluna vulgaris* (L) Hull. Mult răspîndit prin tot raionul este *Verbascum phlomoides* L. și *V. thapsiforme* Schrad și *V. speciosum* Schrad. În păduri găsim *Betonica off.* L. și *Asperula odorata* L., la Bogdana, Filipea, Hîrja.

Origanum vulgare L. este frecvent la liziera pădurilor și *Gentiana asclepiadea* L. la Pufu, Cheșcheș, Dobru, Romeo, Poiana Sărată, Haloș. *Hyoscyamus niger* L. este răspîndit pretutindeni la marginea drumurilor. Pe dealuri de-a lungul văilor Slănic, Dofteanei, Bogdana, Pralea, Mateiaș, întîlnim deseori *Sambucus nigra* L.

Prin poieni, prin tot raionul, se află *Bellis perennis* L. În poienile din pădurile Hîrja, Plaiul Chircusului, găsim *Colchicum autumnale* L.

Celelalte specii de plante medicinale sînt răspîndite în cantități mai mici, neprezentînd importanță economică.

CULEGERI DE DATE DIN MEDICINA TRADIŢIONALĂ

O altă preocupare a noastră a fost şi culegerea de date asupra utilizării unor plante în tratamentul empiric al unor afecţiuni. Florile de *Crataegus monogyna*, sub formă de infuzie, în boli de inimă şi stări nervoase; rădăcina şi părţile aeriene de *Taraxacum off.*, sub fromă de decoct, în afecţiuni stomacale. Părţile aeriene ale plantei *Convallaria majalis*, sub formă de maceraţie, în bolile de nervi şi ficat; frunzele şi ramurile de *Viscum album* (de pe brad), sub formă de maceraţie în boli de ficat şi hipertensiune; fructele de *Cynosbati* cu seminţe sub formă de decoct, în colite spastice şi de fermentaţie; florile de *Calendula off.* sub formă de infuzie, folosite în cazuri de icter, ulcer duodenal şi răni uterine; florile de *Sambucus nigra*, sub formă de infuzie, în cazuri de ulcer, bronşite acute la adulţi.

Părţile aeriene de la: *Taraxacum off.*, *Achillea milefolium* şi *Hypericum perforatum*, sub formă de decoct, contra diareei. Rădăcinile de *Gentiana Lutea*, *Valeriana off.* şi *Sambucus ebulus* sub formă de decoct, contra icterului.

Rădăcinile de *Valeriana off.*, *Gentiana lutea* şi *Strobuli lupuli*, sub formă de decoct, contra epilepsiei; frunzele de *Morus sp.* şi *Vaccinium myrtillus*, sub formă de decoct, contra diabetului; rădăcina de *Inula helenium* (rasă), amestecată cu miere, contra colitei. Rădăcina de *Gentiana lutea*, sub formă de decoct, este folosită contra bolilor de ficat. Frunzele de *Rubus idaeus* şi *R. fruticosus*, sub formă de decoct ca diuretic. Frunzele de *Plantago sp.*, sub formă de sirop în bronşite la copii. *Allium cepa*, sub formă de sirop este folosit în aerofagie.

Uz extern — rădăcinile de *Petasites hybridus* sub formă de loţiune, contra căderii părului. Rizomul de *Filix mas*, sub formă de băi, contra gutei şi varicelor. Florile de *Matricaria chamomilla*, *Calendula off.* şi *Origanum vulgare*, sub formă de infuzie, contra leucoreei.

CONCLUZII

1. Din prezentarea datelor din această lucrare, rezultă că flora medicinală spontană a Raionului Tîrgu Ocna este foarte bogată şi variată, fapt care se reflectă în cantităţile mari de materie primă vegetală semnalată. Cităm ca mai importante: *Dryopteris filix mas, Hippophaë rhamonoides, Rubus idaeus, Rubus fructicosus, Rosa sp., Vaccinium myrtilus, Atropa belladonna, Achillea millefolium, Tussilago farfara, Petasites hybridus* etc.

2. Din nenumăratele determinări chimice efectuate pe probe luate din diferite puncte ale acestui raion, rezultă după cum reiese din analiza detaliată a datelor din tabelul I că, din punct de vedere calitativ, această floră medicinală spontană se situează la un nivel superior.

3. Datele culese din medicina populară vor servi ca izvor de inspiraţie pentru viitoarele cercetări ştiinţifice.

BIBLIOGRAFIE

BOJOR O. — *Farmacia (Buc.)*, 1959, vol. 7, nr. 1, 2, p. 51 şi 149.

BOJOR O., RETEZEANU M., MIHĂILESCU S., CONSTANTINESCU C. — Comunicări de botanică, 1963, nr. 11, p. 291.

BOJOR O., RETEZEANU M. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, vol. 13, nr. 4, p. 213.

BORZA AL. — Conspectus Florae Romaniae Regionumque affinum, Ed. Universităţii Cluj, 1957.

COICIU EV., RACZ G. — Plante medicinale şi aromatice, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1962.

PRODAN I. — Flora pentru determinarea şi descrierea plantelor care cresc în România, Ed. Cartea românească, Cluj, 1939.

RETEZEANU M., CUCU V. — Acta Botanica Horti Bucurestiensis, 1963, p. 535.

RETEZEANU M., TARPO EL. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, vol. XI, nr. 3, p. 149.

* * * Flora R.S.R., vol. I — XI.

Articol intrat în redacţie la 13.I.1966

Indicele de clasificare: 615.32

FARMACIA
vol. XIV, nr. 11, anul 1966

Medicamente folosite în epoca 1761—1800 la Iaşi

M. COTRĂU, GHEORGHIŢA ILIE

In secolul al XVIII-lea starea economică şi culturală a Moldovei era extrem de grea din cauza exploatării străine. La aceasta se adăugau epidemiile : ciumă, holeră, malaria ca şi războaiele, care decimau populaţia, iar epizootiile o sărăceau şi mai mult.

Asistenţa medicală a vremii era asigurată numai pentru domni, vlădici şi boieri de către medicii aduşi din ţările vecine.

Populaţia recurgea, pentru îngrijirea sănătăţii, la medicina populară şi la călugării mai experimentaţi în ale medicinei (11).

Învăţătura medicală a vremii, săracă de altfel, era fixată, în afară de folclor, în pravile şi lexicoane, precum şi ca adnotări pe unele manuscrise şi tipărituri.

Manuscrisele conţineau tot felul de lucrări, majoritatea traduse din slavoneşte şi au început să circule pe la jumătatea secolului al XVIII-lea (3) şi Bologa le numeşte manuscrise de medicină casnică (1).

În această perioadă (1761—1791), imediat după înfiinţarea bolniţei mînăstirii sf. Spiridon din Iaşi, (1757) a fost alcătuit un manuscris miscelaneu, care cuprinde şi 331 reţete medicale.

El se află la nr. 96 cota V—15 a Bibliotecii centrale universitare „Mihail Eminescu“ din Iaşi, de mărimea 32/20 cm, din hîrtie groasă şi bună purtînd filigranul W.

Deşi lipseşte începutul şi sfîrşitul el cuprinde 259 foi, deşi ultima are numărul 313. Este destul de degradat, dovedind o amplă utilizare.

El cuprinde, pe lîngă indicaţii ample religioase, istorie, geografie, folozofie, astronomie-zodiac şi calendar pe 100 de ani, în total 34 de materii diferite, dintre care 26 de foi cu 331 reţete medicale. În plus are un mic tratat despre apărarea contra ciumei, urmat de altul despre zămislirea pruncului, „în zgăul muierii“.

Manuscrisul este scris în proporţie peste 80% de aceeaşi mînă a fratelui Luca, fiul popei Luca de la Banu, călugăr la mînăstirea Sf. Spiridon. Semnătura lui apare la pagina 31 v la Foaia 102 r şi la foaia 227 r cu nota : „sfîrşitul Gromolnicului cum am aflat şi noi scris întralte cărţi, am scris şi noi întra această carte Luca 7275 (1767 avg. 22)“.

Manuscrisul a fost alcătuit la Iaşi în perioada 1761—1804.

Materialul este tradus în cea mai mare parte „din grecie", după cum mărturisește chiar el în versuri :

„Letopiseț din grecie
Ce îi scos pre romînie
Cu învățături pre bine
Și cu istorii depline" *(Foaia 115 r)*

Rețetele sînt grupate în două părți :

„Dothonile lui Galinu și partea a II-a, aice-facem puține dothorii".

Partea I cuprinde 49 de rețete pentru 15 boli — durere de cap 15, boli de ochi 19, friguri 2, tuse 2, epistaxis 2, durere de măsele 3, nigel 1, antialcoolice, limbrici, rîe și pecingine, durere de pîntec, arsuri, durere de dinți și unghii cîte una.

Parte din ele sînt oțeturi medicinale pentru uz extern, răcoritoare ca atare (r 11) sau revulsive cu muștar (r 3). Cele mai multe sînt lipsite de efect terapeutic : excrete de păsări, cenușă de os de cerb (r 3), rîme, bilă de nevăstuică, oase de lebedă etc. Rețetele mistice și abracadabrante abundă. Pentru malarie se recomandă scrierea unor cuvinte pe mărul ce l-ar mînca bolnavul (r 34), iar pentru epistaxis atîrnarea pe capul bolnavului a unei hîrtii cu slove cabalistice.

Formele medicamentoase utilizate sînt : oțeturi medicinale 9, melite 8, unguente 2, tizane 4, uleiuri medicinale 3, extrase din plante verzi și fructe 4. Mai rar apar fumigații și poțiuni zaharate.

Drogurile sînt variate : frunze verzi de varză (r 7), de trandafir (r 20), calapăr (9,33), pulberi de frunze și rădăcini potbal (r 4), mărar (r 27), pelin 17, sămînță de in (r 1), sîmburi de piersici (r 36), tărîțe (r 4). Nu lipsesc nici plantele exotice aromate — piper, cardamon (r 43), migdale amare (r 5), cinamom (r 30), flumoriză (r 46) etc.

Partea a doua „aici facem puține dothorii" începe cu o scurtă expunere hippocratică despre cele patru ramuri ale organismului (facsimil 2), și se continuă cu cele 284 de rețete, referitoare la circa 90 de boli umane. Se mai află o rețetă veterinară [cal rănit (r 60)], cîteva prescripții agropomicole [gonirea lăcustelor (r 98)], de nu vor face roadele rod (r 101) și una privitoare la recunoașterea fumului. Bolile sînt înșirate la întîmplare. Unele rețete au suport terapeutic : prescriere de grăsimi pentru buzele crăpate (r 167—168) sau macerate de mentă sau măslin pentru mîini crăpate (r 233) ; medicație glucozică (bucate dulci, zeamă de smochine) pentru durerea de ficat (r 51). Limbricii îi combat cu bilă de vițel (r 195) sau sămînță de ridichi (r 202). Trînjii îi tratează cu astringente (r 205) (alaun), emoliente de porumb (r 210).

Mirosul (putoarea) gurii o tratează prin ținerea în gură de cărbune de miere (r 24). Durerile abdominale de tratare cu hapuri de afion (opiu, r. 246).

Majoritatea rețetelor sînt misticocabalistice. Plecînd de la principiul hippocratic *similia similibus curantur,* medicina vremurilor îndepărtate și cea populară a creat simbolismul sau magia imitativă medicală. Așa au fost introduse în uz medical substanțe lipsite de orice activitate medicamentoasă, numai fiindcă „... prezintă o asemănare oarecare cu înfățișarea bolii (aspect, culoare etc.), cu cauza care a determinat-o, cu sediul unde s-a localizat sau cu manifestările ei diverse" (4).

Numeroase rețete din manuscrisul spiridonian se conformează acestui principiu. Astfel pentru gălbenare (r 190) se prescrie să bea orice băutură din cupă de ceară, iar rachiul să-l bea de pe un galben de aur.

Pentru dropică (r 81) „se cauți o broască, să o ai și s-o omori cu lemnul și s-o îngropi în pămînt și peste puțină vreme s-o cauți în oală și vei găsi o pietricică ca o cruce și aceia s-o freci pe pîntecele bolnavului".

Explicația : broasca trăind în apă, poporul, începînd cu cel roman (8) consideră că ea scoate toate bolile și relele din om (friguri, venin) și deci, și excesul de apă. Lucrătorii francezi, în timpul căldurilor mari, își pun pe piept o broască pentru a absorbi înădușală (10). Aici nu se mai folosesc droguri galeriene, ca mumie, unicorn, carne de viperă etc. Merită menționare și rețeta antialcoolică (r 99) „omul bătrîn ce se îmbată, bețiv : țapăn să ei afion (opiu), dramuri, 50 ; sacîz, dram 10 ; rășină, dram 50 ; șofran, dram 12 ; mandragură, dram 15 și le amesteci toate și le fă hapuri ca un grăunte de nohot și să-i dai să mănînce". Formele farmaceutice sînt ca aceleași din prima parte, adăugînd emplastre (27), fumigații, teriacul (r 80), și antifarmacul (r 240—241) contra mușcăturii de șarpe și alte otrăvuri.

Drogurile sînt indigene și străine. Dintre indigene reținem : mătrăguna (r 99), bila de animale (113, 135—136), ceara (r 236), cimbru, coajă de măr, de salcie, colții babei, țiței, frunză de brad, persic, calapăr, varză etc. Făina de cereale, în special de orz și grîu. Florile de romaniță, hamei, heliant, trandafir, horcită (muștar), mentă este frecvent prescrisă, ca și seva viței de vie. Deopotrivă de frecvent prescrisă ruta, avînd chiar un capitol — doftorii de rută.

Rădăcini de bujor, mărar, soc, salbă, măcriș, pătrunjel și de scai. Semințe de mei, calapăr, molotru, sulfină, busuioc etc.

Droguri animale — unt de vacă, untură de gîscă, de porc, lapte de femeie, care este frecvent prescris în afecțiuni de ochi. Dintre drogurile exotice sînt : aloes, arsenicul, alaunul, cinamom, reventul, smochinele, stafidele, sinagrid (pești de Cipru), zahărul și afionul.

În ceea ce privește dozajul drogurilor, acesta lipsește de cele mai multe ori. Uneori apar indicații posologice — unitatea de măsură este dramul (3,8 g) (7) sau hapuri cît un grăunte de nohot (r 99). Pentru plante se indică unitatea de măsură (cît un pumn) (r 295). Se cunoștea scăderea greutății prin uscare, cum atestă r 309 : „... culege burueni colții babei și să pui 25 dramuri de vor fi uscate, iar de vor fi verzi să pui 35 de dramuri".

Pentru medicamentele lichide se indică ora și litra (r 309) și felegeanul (188). Ca unități de măsură indirecte ar fi următoarele : „pentru gălbenare se iei de o lețcaie sineală (r 306"), sau „să cumperi răstictasă ce se află la jidov de două parale și s-o pisezi bine și s-o împarți în 3 părți" (r. 188).

Posologia propriu-zisă se află rar. Exemplu : r 188. „... Cum să bea. Partea dintîi s-o pui seara într-un felegean cu zeama de alămîie și portocale și cu oțet tare și a doua zi să tulburi felegeanul și să bei tot. Partea al doilea s-o pui iar seara cu rachiu de drojdie tare și cu zeamă de alămîie și a doua zi iar să tulburi felegeanul și să be tot. Partea al triile s-o pui sara cu oțet și a doua zi să tulburi felegeanul și să bea".

Miscelaneul mai cuprinde și descrierea simptomelor unor boli și chiar indicații dietetice (r 267 ; 224—309).

Prin materialul variat, dar mai ales prin cea mai numeroasă colecție de rețete, manuscrisul reprezintă un prețios document pentru studiul dezvoltării trecutului cultural al Moldovei.

BIBLIOGRAFIE

1. BOLOGA V. — Contribuții la studiul legăturilor medicale româno-ruse, Ed. științifică, București.
2. CANDREA I. A. — Folclorul medical român comparat, Casa Școalelor, București, 1944, p. 133.
3. CANDREA I. A. — Folclorul medical român comparat, Casa Școalelor, București, 1944, p. 281.

4. CANDREA I. A. — Folclorul medical român comparat, Casa Şcoalelor, Bucureşti, p. 292.
5. NECULCE I. — Letopiseţi, vol. II, p. 412 (citat după P. G. Samarian : Medicina şi farmacia în trecutul românesc, p. 336).
6. ORRAEUS C. — Descriptic Pestis Lassiensis, Petropoli, 1774 (citat după V. Bologa, Op. cit., p. 42).
7. PAP T. — Substanţe şi forme farmaceutice utilizate în secolul al XVIII-lea, *Farmacia (Buc.)*, 1955, nr. 4, p. 324.
8. PLINIU — Natur hist. XXXII, 138 (citat după I. A. Candrea : Simbolismul în terapeutica populară, Ed. medicală, Kogălniceanu, Bucureşti, 1940, p. 24).
9. RĂŞCANU V., NĂSTASE GH., BÎRSAN ŞT., BĂILEANU GH. — Istoricul spitalului orăşenesc clinic de adulţi din Iaşi, 1956, p. 16—17.
10. ROLLAND E. — Faune populaire, III, p. 109 (citat după I. A. Candrea : Simbolismul, p. 24).
11. RUSSO A. — Holera (în „Cîntarea Romîniei", Ed. tineretului, 1957, p. 57).
12. SAMARIAN P. G. — Medicina şi farmacia în trecutul românesc, vol. 1, p. 184.
13. SAMARIAN P. G. — Medicina şi farmacia în trecutul românesc, p. 186.
14. SAMARIAN P. G. — Medicina şi farmacia în trecutul românesc, p. 197.
15. SAMARIAN P. G. — Medicina şi farmacia în trecutul românesc, p. 326.
16. SAMARIAN P. G. — Medicina şi farmacia în trecutul românesc, p. 398—402.
17. SAMARIAN P. G. — Medicina şi farmacia în trecutul românesc, p. 174.
18. SAMARIAN P. G. — Medicina şi farmacia în trecutul românesc, p. 85.
19. SAMARIAN P. G. — Medicina şi farmacia în trecutul românesc, p. 185.
20. SAMARIAN P. G. — Medicina şi farmacia în trecutul românesc, p. 186.
21. SAMARIAN P. G. — Medicina şi farmacia în trecutul românesc, p. 186.
22. SAMARIAN P. G. — Medicina şi farmacia în trecutul românesc, p. 10.
23. SAMARIAN P. G. — Medicina şi farmacia în trecutul românesc, p. 195—196.

Articol intrat în redacţie la 16.V.1966

Indicele de clasificare : 615.89

R E F E R A T E

EFECTUL AGENŢILOR DE ALUNECARE ÎN COMPRIMARE, **L. Larry Augsburger, F. Ralph Shangraw**, J. Pharm. Sci., 1966, vol. 55, nr. 4, p. 418—423

Autorii descriu un procedeu, bazat pe greutatea comprimatelor și variația greutății, care poate fi utilizat pentru măsurarea fluidității pulberilor semifluide și în același timp poate servi la alegerea agentului de alunecare în formularea comprimatului.

Acest procedeu a fost aplicat la cercetarea rolului diferitelor tipuri de agenţi de alunecare pe bază de silice asupra comprimării directe cu două mașini diferite, folosind celuloză microcristalină și un amestec de lactoză uscată prin atomizare cu celuloză microcristalină.

Toate tipurile de agenţi de alunecare (silice pirogenă, silicoaluminat de sodiu hidratat, silice amorfă negelificată precipitată, hidrogel de silice și un hidrogel de silice cu structură de aerogel) au conferit proprietăţi de alunecare prin acoperirea particulelor substanţei destinate comprimării. Aceste particule s-au scurs în matriţe uniform și mai repede, conducînd la comprimate cu variaţii în greutate mai mici de 5%, ca urmare a umplerii complete a matriței. Cei mai eficace au fost primii doi agenţi, eficacitatea fiind dependentă și de finețea pulberii agentului. Se observă o scădere a greutăţii medii a comprimatelor, fenomenul fiind atribuit volumului mare ocupat de agentul de alunecare, chiar dacă acesta este adăugat în proporții de 0,1 (cel mai eficace) pînă la 0,5% (cînd nu se mai observă avantaje suplimentare). Ambele mașini testate au dat rezultate comparabile, la viteze de lucru egale ; creșterea vitezei duce la mărirea variaţiilor în greutate.

Deși acetatul de calciu s-a dovedit eficace în industria cimentului, în cercetarea de faţă nu a influenţat greutatea comprimatelor. S-a observat, totuși, o scădere a variației în greutate a comprimatelor, fără ca autorii să găsească explicaţia acesteia.

E. Savopol

EMULSII A/O PREPARATE PRIN PRESIUNE REDUSĂ. OMOGENIZARE CAPILARĂ. Nota II, **C. David Fox, Ralph F. Shangraw**, J. Pharm. Sci., 1966, vol. 55, nr. 3, p. 324—328

În continuarea studiului emulsiilor de apă în ulei mineral, preparate prin presiune, într-un dispozitiv prevăzut cu un capilar, în prezenţa oleatului de manită (arlacel A), autorii au obținut următoarele rezultate :

— electroliţii anorganici în concentraţii scăzute (0,01 M), aflaţi în faza internă (apoasă) a unei emulsii de apă în ulei mineral, cresc viscozitatea aparentă, împiedică sedimentarea și au o influenţă marcată asupra stabilităţii. Efectele electrocinetice par a fi legate direct de valenţa anionului ;

— adăugarea unor tensioactivi hidrosolubili la faza internă a unei emulsii A/O facilitează emulsionarea, totuși acești agenţi micșorează stabilitatea emulsiei și tind să o inverseze ;

— prin conservare la 5° emulsiile A/O suferă o acţiune de stabilizare ;

— emulsiile preparate prin acest procedeu, cu un conţinut de extract de polen, s-au dovedit a fi un mijloc eficace pentru terapia parenterală cu un efect prelungit al alergiilor.

E. Savopol

ACTIVITATEA BACTERICIDĂ COMBINATĂ A DIACETATULUI DE CLORHEXIDINĂ ȘI CLORURII DE BENZALCONIU FAȚĂ DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, **R. T. Yousef,** Acta pharm. suecica, 1966, vol. 3, nr. 2, p. 141—144

Soluțiile oftalmice multidoze trebuie să conțină un antimicrobian capabil să distrugă microorganismele ce infectează ochiul și în special *Pseudomonas aeruginosa*. Autorul studiază efectul puternic bactericid al clorhexidinei și al clorurii de benzalconiu față de acest microorganism, atît izolate în următoarele concentrații clorhexidină (H) 1 : 5 000—1 : 20 000, clorură de benzalconiu (B) 1 : 5 000, cît și în amestecuri B : C (1 : 5 000/1 : 5 000) ; (1 : 10 000/ 1 : 5 000) ; (1 : 20 000/1 : 5 000).

Rezultatele indică o activitate mai mare a amestecului decît a fiecărui bactericid în parte. Sterilizarea se poate realiza în 2 minute cu amestecul 1 : 5 000, în timp ce durata necesară sterilizării cu fiecare antimicrobian în parte a fost mult mai mare (H = 15 minute, B = 10 minute).

E. Savopol

INCIDENȚA FORMĂRII DE TUMORI LA ȘOARECII LA CARE S-AU IMPLANTAT TUBURI DIN CLORURA DE POLIVINIL DE UZ MEDICAL, **W. L. Guess, J. Autian,** Acta pharm. suecica, 1966, vol. 3, nr. 2, p. 123—128

S-a urmărit toxicitatea și activitatea carcinogenetică a trei tipuri de clorură de polivinil, implantate pentru o perioadă lungă, la șoareci din specia Holtzman. Aceste materiale sînt utilizate în practica medicală și fiecare a fost considerat diferit din punctul de vedere al toxicității, în studii de scurtă durată. Două din aceste produse au produs o oarecare reacție a țesuturilor, în timp ce al treilea a fost bine tolerat. Ca etalon de comparare a fost utilizată o țesătură din polipropilen și din polietilen fără nici un adaos. Probele din plastic au fost implantate chirurgical la un grup de șoareci (în țesutul de la ceafă și între straturile de mușchi de la coapsă).

Toți șoarecii au fost observați după doi ani pentru eventualele reacții sau dezvoltarea de tumori la locul implantării. Unul dintre materiale (X-37), găsit toxic la controlul de scurtă durată, a produs, în această perioadă, cel mai mare număr de tumori la locul implantului, precum și în alte părți ale organismului. Rezultatele sugerează că plasticul X-37 conține un ingredient, care, cedat țesutului, cauzează tumoarea la locul de contact și că apoi acest ingredient induce tumori în zone mai îndepărtate.

În concluzie, se recomandă completarea controlului sondelor din materiale plastice cu probe referitoare la acțiunea carcinogenetică.

E. Savopol

CAPSULE DE GELATINĂ TARE ÎN LOCUL PILULELOR ÎN PRACTICA DE RECEPTURĂ, **B. Fricsson, H. Persson,** Svensk. farm. T., 1966, vol. 70, p. 202

Autorii arată posibilitatea înlocuirii pilulelor cu capsule de gelatină, atît în prescripțiile medicale, cît și în practică. Se accentuează superioritatea acestei forme din următoarele puncte de vedere : uniformitatea în greutate, micșorarea duratei de dezagregare, prelucrare igienică. Ca urmare a experienței, s-a demonstrat că, atît medicii, cît și farmaciștii preferă capsulele de gelatină tare.

E. Savopol

STABILITATEA SOLUȚIEI INJECTABILE DE ERGOMETRINĂ (PH. NORD) CU COMENTARII PRIVITOARE LA TESTUL BIOLOGIC, **P. Frandsen,** Dansk. T. Farm., 1966, vol. 40, p. 19

Soluția injectabilă de ergometrină se prelucrează aseptic (Ph. Nord) din maleat de ergometrină, în concentrație de 0,2 mg/ml, sub gaz inert, și se păstrează la întuneric într-un loc răcoros (2—8°). Autorul arată că, în aceste condiții de preparare și conservare, soluția poate fi considerată stabilă. La temperaturi superioare s-a observat o scădere a activității biologice, astfel : după 6 luni de conservare la 30° (ceea ce corespunde la 3 ani de conservare la 4°), scăderea a fost numai de 5—6% ; încălzirea, timp de 20 de minute, la 100° nu descrește durata de valabilitate, dar autoclavarea la 120°, timp de 20 de minute, este contraindicată.

Dacă nu se lucrează sub gaz inert, atît la filtrare, cît și la umplerea fiolelor, după două luni de conservare soluția se colorează datorită descompunerii oxidative.

E. Savopol

STUDIU COMPARATIV AL UNOR APARATE ULTRASONORE PENTRU PRELUCRAT EMULSII, **M. L. Haavisto, R. Hagner,** Farm. Notisblad, 1966, vol. 75, p. 75

Autorii studiază capacitatea de emulsionare a unui aparat generator de ultrasunete tip piezoelectric (Branson Sonifer S-75), comparativ cu un omogenizator Ultra-Turrax.

Studiile au fost efectuate cu ulei de fistic, în concentraţii de 5, 20 şi 40%, care au fost supuse direct acţiunii ultrasunetelor (fără emulgator) şi în prezenţa unui sistem de emulgatori format din *Span 80 : Tween 40* (1 : 1) în concentraţii de 1, 2,5 şi 5%.

Fără emulgator, emulsiile O/A conţinînd 5—95% ulei, nu au fost omogene şi în multe cazuri faza uleioasă nu a putut fi dispersată. S-au obţinut emulsii bine dispersate, cu toate proporţiile de emulgatori testaţi, în cazurile în care uleiul nu a depăşit 20%. Concentraţia de 5% emulgatori a dat cele mai bune rezultate. Comparativ, preparatele efectuate cu Sonifer S-75 au fost superioare.

E. Savopol

METODE DE CONTROL A ETANŞEITĂŢII ŞI DE ÎNCHIDERE A FIOLELOR, **Olle Larsson,** Acta pharm. suecica, 1966, vol. 3, nr. 2, p. 153—156

Fiola este un recipient unidoză ermetic închis, al cărui conţinut este garantat a fi steril pînă la administrare ; acest fapt presupune o etanşeitate perfectă. Totuşi s-au semnalat defecte cum sînt : prezenţa de capilare sau fisuri la locul sudurii sau la baza fiolei, care, fiind foarte fine, nu permit pătrunderea soluţiei de colorant. Astfel din 800 fiole supuse testului cu albastru de metilen numai 231 au rămas incolore, iar din acestea 103 au pierdut, la încălzire timp de 12 ore, la 130°, între 20 şi 2 000 mg. Acest lot de fiole a fost sudat prin încălzire şi rotire. Alt lot, sudat prin încălzire şi tragere, a condus la rezultate superioare, întrucît proba de încălzire la 130° s-a suprapus pe proba cu albastru de metilen. De aceea autorul propune metoda de închidere prin tragere la cald şi testarea etanşeităţii cu albastru de metilen. Metoda presiunii (denumită astfel deoarece, în timpul încălzirii la 130°, în fiole se dezvoltă o presiune de 4 atm.) este destinată îndeosebi verificărilor în cazuri de dubiu.

E. Savopol

TESTAREA DIGITALEI PRIN METODA PE COBAI. IMPORTANŢA CONCENTRAŢIEI ALCOOLICE A INFUZIEI, **G. Bieltvedt,** Med. Novsk. Farm. Selskap., 1966, vol. 28, p. 5

În conformitate cu prevederile farmacopeei nordice, infuzia de digitală conţine alcool. Autorul a studiat influenţa concentraţiei alcoolice a infuziei asupra testului biologic al digitalei pe cobai. S-a utilizat metoda farmacopeei nordice cu modificarea că s-a eliminat respiraţia artificială. Au fost experimentate două specimene de frunze, un preparat oficial şi un standard internaţional din 1949. Infuziile au fost prelucrate cu evaporarea parţială a alcoolului (concentraţie finală 5% v/v) şi fără evaporare (concentraţie finală 14% v/v). Diferenţa între dozele letale medii pentru cele două concentraţii alcoolice a fost semnificativă pentru frunzele testate ($P = 0,001—0,01$), dar mai puţin pentru standardul internaţional ($P = 0,02—0,05$) ; totuşi în ceea ce priveşte intensitatea acţiunii preparatelor în comparaţie cu testul standard, diferenţele nu au fost semnificative pentru cele două concentraţii alcoolice ($P = 0,7—0,8$).

E. Savopol

CONTRIBUŢII LA STUDIUL PROPRIETĂŢILOR COLOIDALE A MUCILAGULUI DIN SEMINŢELE DE IN, **J. Simaljakova-Zemanova, J. Kalac,** Čsl. Farm., 1966, XV, nr. 3, p. 142—145

Autorii au studiat vîscozitatea dispersiilor apoase ale polizaharidelor extrase din seminţele de in. S-a stabilit dependenţa între viscozitatea şi concentraţia, respectiv temperatura şi tensiunea interfacială a soluţiilor coloidale obţinute, trasîndu-se curbe reologice. Pe de altă parte, s-a studiat efectul tratamentului mecanic asupra viscozităţii. Din rezultatele obţinute cu ajutorul reoviscozimetrului Höppler s-a ajuns la următoarele concluzii : a) soluţiile mucilagului din seminţele de in prezintă o viscozitate de structură tipică ; b) dependenţa viscozităţii de concentraţie (între 0,1 şi 1%) şi de temperatură (între 20 şi 80°) este logaritmică ; c) curbele reologice prezintă o deviaţie considerabilă faţă de legea lui Newton ; d) acţiunea mecanică (timp de 1—5 minute) conduce la o scădere ireversibilă a viscozităţii (verificată după 48 şi 72 de ore).

E. Savopol

DESPRE TESTUL DE TOLERANŢĂ A MEDICAŢIEI ADMINISTRATE SUB FORMĂ DE SUPOZITOARE. STUDIU EXPERIMENTAL, **P. Duchêne-Marullaz, P. Delort, J. Vacher,** Ann. pharm. franç., 1966, vol. 24, nr. 3, p. 217—220

Studiind, pe cîini, toleranţa la administrare a unor medicamente (aspirină, un antihistaminic, efedrină şi eucaliptol), izolat şi în amestecuri diferite, autorii constată o comportare diferită a medicamentelor dependent de modul cum sînt asociate.

Astfel: 1) amestecul integral este iritant (se produce apoi o diaree la toate animalele): 2) eucaliptolul nu joacă nici un rol în geneza inoleranţei ; 3) eucaliptolul exercită un efect protector în asocierile cu antihistaminicul şi efedrina ; 4) aspirina şi antihistaminicul cu acţiune iritantă ; 5) eliminînd efedrina din formulă celelalte componente nu mai prezintă intoleranţă chiar după o experimentare de şase săptămîni.

Concluzia la care ajung autorii este că substanţe care nu produc intoleranţe cînd se administreaza izolat (efedrina şi amestecul celorlalte componente) pot duce la lezări grave ale mucoasei rectale, dacă sînt asociate. Se atrage atenţia asupra acţiunii protectoare a eucaliptolului.

Verificări clinice pe 40 de voluntari au confirmat studiul pe cîini.

E. Savopol

POLIOXIETILENGLICOLII, EXCIPIENŢI FARMACEUTICI, **Alain Le Hir,** Prod. et prob. pharm., 1966, vol. 21, nr. 6, p. 262—273

Polioxietilenglicolii (Carbowax, Emkapol, PEG) sînt polimeri de condensare ai oxidului de etilen şi a apei ($HOCH_2$-(CH_2-O-CH_2)n CH_2OH), în care *n* variază între 3 şi 225, fiind diferenţiaţi după greutatea moleculară în PEG 300 şi 400 (lichizi) şi PEG 1 540, 4 000 (solizi). Ei au o structură spaţială în zig-zag sau în meandre şi iau naştere prin două mecanisme de polimerizare care sînt discutate de autor.

În continuare, sînt prezentate tabelar caracteristicile fizico-chimice şi sînt comentate metodele de identificare şi dozare.

O atenţie deosebită este dată incompatibilităţilor (modificări de consistenţă, coloraţii, precipitări, diminuarea acţiunii terapeutice) datorite funcţiilor eter a lanţurilor şi uneori unor impurităţi (peroxizi, aldehide, acizi).

Iată cîteva incompatibilităţi : cu iodul şi bromul în prezenţa iodurilor respectiv bromurilor precipită ; cu fenolul, rezorcina şi fenolbarbitalul precipită prin formare de complecşi insolubili ; cu acizii m şi p-hidroxibenzoici şi acidul salicilic formează complecşi solubili ; cu aspirina (în supozitoare) se înmoaie masa ; cu nipaderivaţii dă complecşi inactivi ; cu antibioticele interferează, fie micşorînd activitatea imediat (bacitracina 81% scădere, neomicina 88%, penicilina G-100%, penicilina V 30%, streptomicină 53%) sau după 24 de ore (bacitracina 100%, clor tetraciclina 22%, neomicina 100%, oxitetraciclina 90%, penicilina V 100%). Nu influenţează cloramfenicolul şi polimixina ; de asemenea, nu influenţează sulfatiazolul.

Pot acţiona şi cu ambalajele : dizolvă celuloidul, umflă şi îngroaşă clorura de polivinil, influenţează rezinele pe bază de uree şi formol.

Un alt capitol important, comentat de autor, este utilizarea în farmacie îndeosebi sub formă de unguente lavabile, aderente, cu consistenţă variabilă, nehigroscopice (prin adaos de 5% apă), formînd film protector, miscibile cu lanolina, vaselina.

Polioxietilenglicolii dizolvă multe medicamente (barbiturici, rezerpină, anestezici locali, hormoni steroizi etc.) şi nefiind toxici pot fi administraţi oral sau parenteral. Irită mucoasa oculară. Pentru supozitoare se recomandă PEG solizi, eventual cu adaos de lactoză şi *Tween-60*, cînd acestea se conservă bine şi la 45° şi umiditate 76%. Nu irită mucoasa rectală. Prezintă un dezavantaj : se retractează la răcire.

Polioxietilenglicolii sînt utilizaţi ca lubrifianţi în comprimate (2—4%), regularizînd scurgerea granulelor, reducînd fricţiunea între granule la comprimare şi aderenţa de poansoane ; ca lianţi în granularea uscată şi la prelucrarea comprimatelor efervescente, a celor ce se sug sau sînt destinate implantelor sau preparării extemporanee a soluţiilor injectabile şi ca agenţi de drajefiere. PEG pot fi utilizaţi şi la prelucrarea prin picurare (în ulei) a pilulelor.

Alte capitole se ocupă de derivaţii şi omologii PEG.

E. Savopol

STUDII PRIVIND SOLUBILIZAREA TERPINULUI HIDRAT ȘI A ANETOLULUI, **E. Regdon Kiss, L. Mester,** Pharmazie, 1966, 21, nr. 2, p. 109—112

Autorii studiază solubilitatea terpinului hidrat a anetolului și uleiului de anason cu ajutorul polisorbaților 20, 40, 60 și 80, precum și modificările tensiunii superficiale ale soluțiilor de polisorbat dependent de concentrațiile substanțelor solubilizate. Acest studiu nu urmărește numai stabilirea capacității de solubilizare a substanțelor respective, ci și precizarea rolului pe care îl joacă în solubilizare tensiunea superficială.

Se arată că cea mai mare cantitate de terpin hidrat care se poate solubiliza cu 5% polisorbat nu depășește 0,3% și deci că agentul solubilizant trebuie să fie într-un exces de cel puțin 10 ori mai mare. Stabilitatea cea mai mare o prezintă soluțiile prelucrate cu polisorbat 20.

Terpinul hidrat posedă o foarte mică tensioactivitate ; în timpul solubilizării tensiunea superficială a soluției de polisorbat 20, în concentrație 5% (42,50 dyn/cm) scade de la 41,46 la 40,59, pe măsură ce concentrația în terpin hidrat crește (0,05%—0,50%).

În cursul solubilizării, are loc, în afară de o încorporare a moleculelor de terpin hidrat în micele, și o asociere polisorbat 20-apă-terpin hidrat, care conduce la modificarea tensiunii superficiale.

Anetolul și uleiul de anis au o comportare analogă cu terpinul hidrat, ambele scăzînd tensiunea superficială a soluțiilor de polisorbat 20 în măsură egală. Cea mai mare scădere s-a obținut la soluția 0,01% de polisorbat 20.

Ca și în cazul terpinului hidrat, s-ar putea și aici considera că scăderea tensiunii superficiale este datorită formării unei asocieri sub formă de film între polisorbatul 20-apă-anetol, respectiv ulei de anis.

E. Savopol

KÖNYVTÁRES

SOMMAIRE

Page

Revue générale

T. Stan — *Considérations sur la chimie analytique du berylium* 641

Travaux originaux. Recherches expérimentales

Gh. Borş, I. Popa, Angela Voicou, T. Stan, L. Armăşesco, N. Ioanid — *Etude comparative de l'identification de la strychnine par voie chimique et électrophorétique dans la toxicologie médico-judiciaire* 651

V. Zotta, Aurora Morait, Al. Mavrodin — *Recherches sur la série des sulfones. La synthèse de certaines phénylsulfonyl-4-aryl-(alkényl)-thiosémicarbasides* 657

I. Ciulei, Gh. Mateesco, Gh. Herman — *L'étude chimique de la saponine et de la sapogénine contenues dans les fruits de* **Gleditschia Australis Hemsl** 665

Viorica Constantinesco, Doina Albulesco. Viorica Istudor — *Identification et dosage de l'arbutoside contenue dans la plante* **Lathyrus clymerum** *L. var.* **articulatus** 667

I. Füzi, G. Rácz, Iuliana Both, M. Péter — *L'action antibiotique des extraits obtenus de différentes espèces de* **Lysimachia** *sur certaines souches de mycobactéries* 671

Technique et rationalisation du travail

F. Gagiu — *Recherches concernant quelques nouveaux produits potentiellement cytostatiques : les Iodacétyl-dérivés du 2-amino-5-alkyl-1,3,4-thiadiasol* 675

Ruja Gherghinof, V. Pilea, Mioara Ionesco, Rodica Păiuşan — *Solutions aqueuses injectables de certaines vitamines liposolubles* 681

Maria Retezeanu, Elena Tarpo — *Données concernant la flore médicinale spontanée du district Tîrgu Ocna* 685

Histoire de la pharmacie

M. Cotrău, Gheorghiţă Ilie — *Médicaments employés au cours de l'époque 1761—1800 à Jassy* 691

Analyses

Comptes rendus 695

INHALT

Seite

Allgemeinreferate

T. Stan — *Zur analytischen Chemie des Berylliums* 641

Originalbeiträge. Experimentaluntersuchungen

Gh. Borş, I. Popa, Angela Voicu, T. Stan, L. Armăşescu, N. Ioanid — *Vergleichende Studie über den Strychninnachweis auf chemischem und elektrophoretischem Wege in der gerichtlich-medizinischen Toxikologie* 651

V. Zotta, Aurora Morait, Al. Mavrodin — *Untersuchungen in der Sulfonreihe. Synthese von Phenylsulfonyl-4-Aryl-(Alkenyl)-Thiosemikarbasiden* . . 657

I. Ciulei, Gh. Mateescu, Gh. Herman — *Chemische Untersuchung des in den Früchten von* **Gleditschia Australis Hemsl** *enthaltenen Saponins und Sapogenins* 665

Viorica Constantinescu, Doina Albulescu, Viorica Istudor — *Darstellung und Dosierung des in der Pflanze* **Lathyrus clymenum** L. var. **articulatus** *enthaltenen Arbutosids* 667

I. Füzi, G. Rácz, Iuliana Both, M. Péter — *Die antibiotische Wirkung auf gewisse Mykobakterienstämme der aus verschiedenen Lysimachiagattungen hergestellten Extrakte* 671

Arbeitstechnik und -rationalisierung

F. Gagiu — *Untersuchungen einiger potentiell cytostatischer Verbindungen. Jodacetylderivate des 2-Amino-5-Alkyl-1,3,4-Thiadiazols* 675

Ruja Gherghinof, V. Pilea, Mioara Ionescu, Rodica Păiuşan — *Wässerige Injektionslösungen fettlöslicher Vitamine* 681

Maria Retezeanu, Elena Tarpo — *Angaben über die wildwachsenden Heilpflanzen im Rayon Tîrgu Ocna* 685

Geschichte der Pharmazie

M. Coträu, Gheorghiţă Ilie — *Arzneimittel, die in Jassy in der Zeit zwischen 1761—1800 in Anwendung waren* 691

Rezensionen

Referate 695

CONTENTS

Page

General reports

T. Stan — *Considerations with reference to the analytical chemistry of the Berilium* 641

Original works. Experimental investigations

Gh. Borş, I. Popa, Angela Voicu, T. Stan, I. Armăşescu, N. Ioanid — *Comparative studies on the identification of strychnine by electrophoresis and chemical methods in forensic toxicology* 651

V. Zotta, Aurora Morait, Al. Mavrodin — *Investigations on the sulfone series. Synthesis of certain phenylsulfonyl-4-aryl (alchenyl)-thiosemicarbazides* 657

I. Ciulei, Gh. Mateescu, Gh. Herman — *Chemical study of saponin and sapogenin in the fruit of* **Gleditschia Australia Hensl** 665

Viorica Constantinescu, Doina Albulescu, Viorica Istudor — *The identification and determination of arbutozide in* **Lathyrus clymenum** *L. var.* **articulatus** 667

I. Füzi, G. Rácz, Iuliana Both, M. Péter — *The antibiotic action of extracts obtained from different* **Lysimachia** *species on mycobacteria* 671

Techniques and the rationalization of work

F. Gagiu — *Investigations on some new, potentially cytostatic compounds. The iodineacetyl derivates of 2-amino-5-alchyl-1,3,4-thiadiazol* . . . 675

Ruja Gherghinof, V. Pilea, Mioara Ionescu, Rodica Păiuşan — *Injectable aqueous solutions of certain liposoluble vitamins* 681

Maria Retezeanu, Elena Tarpo — *Data on the spontaneous medicinal flora of the Tîrgu Ocna district* 685

History of pharmacy

M. Cotrău, Gheorghiţă Ilie — *Drugs used in Iaşi in the 1761—1800 period* 691

Reviews

Reports 695

СОДЕРЖАНИЕ

стр

Общие рефераты

Т. Стан — *К вопросу аналитической химии берилия* 641

Оригинальные Работы. Экспериментальные исследования

Г. Борш, И. Попа, Анджела Войку, Т. Стан, Л. Армэшеску, Н. Иоанид — *Сравнительное исследование методов идентификации стрихнина химическим и электрофоретическом путем в области судебно-медицинской токсикологии* 651

В. Зотта, Аурора Мораит, А. Мавродин — *Исследования в области ряда сульфонов. Синтез некоторых фенилсульфонил-4-арил-(алекенил)- тиосемикарбазидов* 657

И. Чулей, Г. Матееску, Г. Херман — *Химическое исслеование сапонина и сапогенина в плодах* Gleditschia Australis Hensl 665

Виорика Константинеску, Дойна Албулеску, Виорика Истудор — *Идентификация и количественное определение арбутозида в растении* Lathyrus clymenum L. var. articulatus 667

И. Фюзи, Г. Рац, Юлиана Бот, М. Петер — *Антибиотическое действие вытяжек, полученных из различнх видов* Lysimachia *на штаммы микобактерий* . . 671

Техника и рационализация труда

Ф. Гаджиу — *Исследования по вопросу новых потенциально цитостатических препаратов йодацетил-производных 2-амино-5алкил-1,3,4-тиадиазола* 675

Ружа Гергиноф, В. Пиля, Миоара Ионеску, Родика Паюшан — *Впрыскиваемые водные растворы некоторых жирорастворимых витаминов* 681

Мраия Ретезяну, Елена Тарпо — *Данные относительно дикорастущей лекарственной флоры района Тыргу-Окна* 685

История аптечного дела

М. Котрэу, Георгицэ Илие — *Медикаменты, применявшиеся в Яссах в периоде 1761—1800 гг.* 691

Рецензии

Рефераты 695

FARMACIA
Nr. 11/1966

SUMAR

Pag.

Referate generale

T. Stan — *Considerații asupra chimiei analitice a beriliului* 641

Lucrări originale. Cercetări experimentale

Gh. Borș, I. Popa, Angela Voicu, T. Stan, L. Armășescu, N. Ioanid — *Studiul comparativ al identificării stricninei pe cale chimică și electroforetică în toxicologia medico-judiciară* 651

V. Zotta, Aurora Morait, Al. Mavrodin — *Cercetări în seria sulfonelor. Sinteza unor fenilsulfonil-4-aril-(alchenil)-tiosemicarbazide* 657

I. Ciulei, Gh. Mateescu, Gh. Herman — *Studiul chimic al saponinei și sapogeniei din fructele de* Gleditschia Australis Hemsl 665

Viorica Constantinescu, Doina Albulescu, Viorica Istudor — *Identificarea și dozarea arbutozidei din planta* Lathyrus clymenum L., var. articulatus 667

I. Füzi, G. Rácz, Iuliana Both, M. Péter — *Acțiunea antibiotică a extractelor obținute din diferite specii de* Lysimachia *asupra unor tulpini de micobacterii* 671

Tehnică și raționalizarea muncii

F. Gagiu — *Cercetări asupra unor noi compuși potențial citostatici. Iodacetilderivați ai 2-amino-5-alchil-1,3,4-tiadiazolului* 675

Ruja Gherghinof, V. Pilea, Mioara Ionescu, Rodica Păiușan — *Soluții apoase injectabile ale unor vitamine liposolubile* 681

Maria Retezeanu, Elena Tarpo — *Date asupra florei medicinale spontane din Raionul Tîrgu Ocna* 685

Istoria farmaciei

M. Cotrău, Gheorghița Ilie — *Medicamente folosite în epoca 1761—1800 la Iași* 691

Recenzii

Referate 695

N'oubliez pas des renouveler votre abonnement pour l'année 1967 et de bien vouloir noter que les commandes doivent être adressées à : CARTIMEX P.O.B. 134–135, Bucarest – Roumanie, – ou aux firmes suivantes :

ALBANIE (République Populaire d')	Ndermarja Shtetnore e Botimeve-Tirana
ALLEMAGNE (République Démocratique d')	Deutscher Buch Export u. Import Leninstr. 16 – Leipzig 701
ALLEMAGNE (République Fédérale d')	Kubon & Sagner – POB 68 – München 34 – W. E. Saarbach –POB 1510 – 6 Köln
AUTRICHE	Globus Buchvertrieb – Salzgries 16 Wien XX
BELGIQUE	DU MONDE ENTIER – 5, Place de St. Jean – Bruxelles
BULGARIE (République Populaire de la)	Raznoiznos 1, rue Tsar Assen – Sofia
COREE (République Populaire Démocratique de la)	Chulphanmul – Phenian
CHINE (République Populaire de la)	Waiwen Shudian – POB 88 – Peking
CUBA	CUBARTIMPEX – Calle Ermita 48 / San Petro, Habana
ESPAGNE	Libraria Herder Calle de Balmos 26 – Barcelona
ETATS-UNIS	Fam Book Service 69 Fifth Avenue Suite 8 F New York 10003, N. Y. Continental Publications 111, South Mermanee Ave. St. Louis, Missouri 63105
FINLANDE	Akatemien Kirjakauppa POB 128 Helsinki
FRANCE	Messageries de la Presse Parisienne 111, Rue Réaumur – Paris II
HOLLANDE	Meulenhoff – Beulingstraat 2, Amsterdam
HONGRIE (République Populaire de l')	Kultura POB 149 – Budapest 62
ITALIE	Sc. Co. Lib. Ri. Export–Import, Piazza Margana 33 – Roma
ISRAEL	Haiflepac Ltd. 11, Arlosoroff Street – Haifa. Lepac 15 Ramban Street, Tel Aviv
JAPON	Nauka Ltd. 2 Kanda Zimbochi 2 Chome Kiyoda-Ku – Tokyo
MONGOLIE (République Populaire de la)	Mongolgoskinigotorg Ulan Bator
NORVEGE	Nortk Bogimport POB 3267 – Oslo
POLOGNE (République Populaire de la)	RUCH Ul. Wilcza 46 – Warszawa
PORTUGAL	Libraria Bucholz Lisboa-Avda Liberdade
ROYAUME-UNI	Collet's Holdings Ltd. Denington Industrial Estate Wellingborough Northants
SUEDE	CD. C. Fritza Fredgaten 2 – Stockholm 16
SUISSE	Pinkus & Cie Froschaugasse 7 – Zürich
TCHECOSLOVAQUIE (République Socialiste de la)	ARTIA Ve Smeckach 30 – Praha I
U.R.S.S.	Mejdunarodnaia Kniga Moskwa G 200
VIETNAM République Démocratique du	So Xunt Nhap Knap Sach Bao Hai Ba Trung 32 – Hanoi
YOUGOSLAVIE (République Socialiste Fédérative de la)	Jugoslovenska Knijiga Terazije 27 – Beograd FORUM I Vojvode Misica – Novisad Prosveta Terazije 16/1 Beograd

RENSEIGNEMENTS pour échanges ou toutes autres communications concernant les collaborations à : UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE – Bucarest, Rue Progresului 10 – Roumanie

REVUES SCIENTIFIQUES MÉDICALES EDITÉES PAR L'UNION DES SOCIÉTÉS DES SCIENCES MÉDICALES DE LA RÉPUBLIQUE SOCIALISTE DE ROUMANIE

JAN 23

CHIRURGIA	(12 fois par an)
DERMATO-VENEROLOGIA	(6 fois par an)
FARMACIA	(12 fois par an)
FIZIOLOGIA NORMALĂ ŞI PATOLOGICĂ	(6 fois par an)
FTIZIOLOGIA	(6 fois par an)
IGIENA	(12 fois par an)
MEDICINA INTERNĂ	(12 fois par an)
MICROBIOLOGIA, PARAZITOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA	(6 fois par an)
MORFOLOGIA NORMALĂ ŞI PATOLOGICĂ	(6 fois par an)
MUNCA SANITARĂ	(12 fois par an)
NEUROLOGIA, PSIHIATRIA, NEUROCHIRURGIA	(6 fois par an)
OBSTETRICA ŞI GINECOLOGIA	(6 fois par an)
OFTALMOLOGIA	(4 fois par an)
ONCOLOGIA, RADIOLOGIA	(6 fois par an)
OTO-RINO-LARINGOLOGIE	(4 fois par an)
PEDIATRIA	(6 fois par an)
REVISTA SANITARĂ MILITARĂ	(6 fois par an)
SPITALUL	(4 fois par an)
STOMATOLOGIA	(6 fois par an)
VIAŢA MEDICALĂ	(24 fois par an)

Taxele poştale plătite în numerar conform aprobării D.G.P.Tc., nr. 560/16239/1966

I. P. „Informaţia" — c. 3977 | 41.500 | Lei 6

E 2159

R

REFERATIVA

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil : prof. GH. CIOGOLEA
Redactor responsabil adjunct : conf. V. ZOTTA
Secretari de redacție : farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU
farm. ȘT. TĂMĂȘDAN

MEMBRI:

farm. col. C. APREOTESEI, farm. C. BALOESCU, prof V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. E. CIONGA, farm. I. CIULEI. farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FIRȘIROTU, farm. dr. P. GOTTERBARM (Timișoara), prof. P. IONESCU-STOIAN, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. A. LABUD (Deva), prof. Al. MAVRODIN, farm. N. MAXIMESCU, farm. GH. MARAȘOIU, prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, farm. JEANA SOARE, farm. T. STAN, conf. V. STĂNESCU

12

Decembrie 1966

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA
str. Progresului 8–10, raion 16 Februarie
Telefon 13.89.73

AVIZ IMPORTANT

În atenţia cititorilor revistelor publicate de U.S.S.M.

Uniunea Societăţilor de Ştiinţe Medicale publică un număr de 20 reviste de specialitate. Pentru a vă asigura întreaga colecţie a revistelor care vă interesează, abonaţi-vă din timp, deoarece revistele se difuzează numai pe bază de abonamente, al căror cost este arătat în tabelul de mai jos.

Nr ort.	TITLUL REVISTEI	Nr. de apariţii anuale	Costul unui abonament anual
1.	Chirurgia	12	120
2.	Dermato-Venerologia	6	60
3.	Farmacia	12	72
4.	Fiziologia normală şi patologică	6	72
5.	Ftiziologia	6	60
6.	Igiena	12	96
7.	Medicina internă	12	108
8.	Microbiologia, Parazitologia, Epidemiologia	6	60
9.	Morfologia normală şi patologică	6	72
10.	Munca sanitară	12	36
11.	Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia	6	72
12.	Obstetrica şi Ginecologia	6	60
13.	Oftalmologia	4	40
14.	Oncologia şi Radiologia	6	72
15.	Oto-Rino-Laringologia	4	40
16.	Pediatria	6	48
17.	Revista Sanitară Militară	6	48
18.	Spitalul	4	32
19.	Stomatologia	6	60
20.	Viaţa medicală	24	144

Nu se mai fac abonamente prin factorii poştali, iar publicaţiile nu se vor găsi de vînzare la librării, chioşcuri de difuzare a presei, Editura medicală sau U.S.S.M.

Abonamentele pe anul 1967 se fac numai pe un an întreg, plătindu-se anticipat şi integral costul lor.

Abonamentele se primesc la subfilialele şi filialele U.S.S.M., între 15 septembrie şi 25 noiembrie 1966.

Instituţiile care nu dispun de fonduri în trim. IV pot să facă abonamente prin comandă fermă pe care o trimit prin subfilialele U.S.S.M., în aceeaşi perioadă, cu obligaţia de a achita costul acestora în trim. I.1967, indicînd în comandă contul de virament al instituţiei respective.

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

VOLUMUL XIV Nr. 12 DECEMBRIE 1966

BIBLIOTECA CENTRALĂ ... 1967

Valoarea testelor enzimatice în controlul farmacotoxicologic a medicamentelor

V. TORJESCU

Lucrare efectuată la Inspectoratul sanitar de stat, Turnu Severin

Progresele realizate în cunoașterea proceselor biochimice și biofizice care stau la baza fiziopatologiei au înlesnit chimiștilor și farmacologilor să descopere un număr apreciabil de substanțe medicamentoase.

Utilizarea foarte frecventă și valoarea terapeutică a unui medicament sînt cu atît mai însemnate cu cît are o eficacitate mai mare, o indicație mai specifică și o toxicitate mai scăzută; cu alte cuvinte, cu cît are o bază farmacodinamică și toxicologică de experiment mai științifică. Înseamnă că, orice substanță destinată a fi medicament trebuie să fie experimentată mai întîi pe animale pentru a-i stabili acțiunea farmacotoxicologică, cît și eventuale acțiuni secundare și toxice.

Neglijînd toate fenomenele care se petrec în organismul animalului de experiență sub influența unei substanțe, corelate cu funcțiile fiziologice, este nevoie, totodată, să fie explorați și factorii legați de permeabilitatea membranelor celulare și unele reacții intraprotoplasmatice, unde medicamentele se combină cu proteinele, fie spre a forma un compus străin ce deschide drum alergiei sau poate da naștere la o reacție enzimatică.

„Un medicament — spune prof. I. Manta — este astfel folosit, încît leziunea pe care o provoacă, să nu aducă oprirea desfășurării lanțului reacțiilor enzimatice, cu alte cuvinte să nu ajungă la doza toxică, ci numai la o activitate moderată".

Unii autori consideră bolile ca „tulburări ale conlucrării armonice a enzimelor".

În general, enzimele intră în legătură cu medicamentele prin mai multe mecanisme:

— fie printr-o legare reversibilă sau ireversibilă a medicamentului cu grupa prostetică a enzimei;

— fie printr-o inhibare competitivă, cînd medicamentul are o afinitate pentru același substrat ca și enzima (producîndu-se o competiție între enzimă și substanța în cauză);

— fie printr-o schimbare a grupării prostetice a enzimei, aceasta din urmă pierzînd proprietățile biocatalitice ;

— sau prin chelatarea anumitor ioni metalici necesari enzimei.

Oricare ar fi modalitatea de interacțiune, de inhibare sau exaltare a activităților enzimatice, dereglările acestea pot duce la leziuni biochimice enzimatice sau moleculare, la un prim semnal de alarmă în desfășurarea fenomenului patologic, căruia îi succed, gradat, tulburarea funcțională și leziunea anatomică.

Hiperfermentemia — expresie a unei leziuni celulare — este, în același timp, și expresia hiperpermeabilizării membranei celulare. Unele enzime deschid drumul pătrunderii germenilor sau agenților terapeutici pînă în intimitatea celulară, favorizînd, astfel, accidentele septice, maligne sau toxice terapeutice. Hiperfermentemia este o manifestare a lizei celulare, a lizei magmei conjunctive, a lizei protoplasmatice și a sistemului mitocondrial. Fiecare din aceste procese își are exteriorizarea sa enzimatică. Uneori, hiperfermentemia extracelulară nu este decît efectul unei hiperpermeabilizări a membranei celulare, care permite unei mari cantități de enzime să părăsească spațiul celular, invadînd pe cel extracelular. Excesul de enzime în plasma sanguină poate fi cauzat și de o invadare exogenă terapeutică, printr-un mijloc terapeutic de tip enzimatic, medicamentos sau microbian, cît și de acțiunea mixtă agent microbian + agent terapeutic. Dacă luăm în considerație faptul că o mare parte din medicamente își exercită acțiunea inhibînd un grup enzimatic sau, dimpotrivă, stimulînd un altul, înțelegem de ce chiar hiperfermentemia „endogenă“ poate fi, în realitate, o expresie a patologiei terapeutice.

Alterările de membrană sînt cauza exodului enzimatic celular spre spațiul extracelular. Așadar, medicamentele care alterează membrana lipoprotidică celulară, care schimbă echilibrul ionic și mai ales raportul fosfocalcic sau Na/K, medicamentele care produc leziuni tisulare, cît și cele care dau naștere progresiv sau imediat — unui accident alergic, prin alterările membranei celulare, determină tulburări cantitative fermentative. Liza tisulară medicamentoasă, care permite deseori eliberarea de produși proteici incomplet degradați, adăugată la factorii de mai sus, realizează un proces de autoimunizare, de autoagresiune, care — în perioadele acute — duce la eliberarea de enzime.

În cazul unei agresiuni microbiene, sub acțiunea tratamentului, ia naștere o bacterioliză intensă ; produșii de liză ca și complexul competițional medicament — agent microbian dau naștere unor alterări toxice și alergice tisulare, vasculare și sanguinoplasmatice. Se naște, astfel, o hiperfermentemie aparținînd, atît acțiunii bacteriene, cît și celei terapeutice. În etapa actuală a cunoștințelor noastre, nu se poate face delimitarea între dezechilibrul fermentemic produs de acțiunea agentului patogen și cel provocat prin noxa terapeutică. Așadar, „hiperfermentemia terapeutică“ este, uneori, după agentul determinant, „exogenă“ ; ca origine, însă, ea este pur tisulară și ca atare „endogenă“.

Medicamentul, în cea mai mare parte, influențează numai trecător metabolismul celular și funcția de membrană, iar eliberarea fermenților nu este, deci, legată de prezența unor alterări ireversibile, în sensul unei necroze sau în sensul unei leziuni constituite. Aceste tulburări în metabolismul celular pot fi decelate mai devreme și cu o sensibilitate mai mare, pe baza creșterii activităților enzimatice serice, decît cu ajutorul tabloului histologic observat cu microscopul optic.

Substanțele chimice nocive pot produce orice fel de grad de alterare a permeabilității, începînd cu leziuni reversibile, trecătoare și terminînd cu moartea celulară. Nu trebuie să uităm că biotransformarea medicamentelor cuprinde nu numai activarea lor (exemplu, prontosilul în sulfamidă, parationul în paraoxon ș.a.), dar și alte feluri de transformări chimice. Pe de altă parte, sistemele enzi-

matice implicate în biotransformări (29 bis) nu sînt la fel, cum s-a crezut în trecut, cu cele ce intervin în metabolismul intermediar ; ele se găsesc în microzomi, sînt puțin specifice și nu acționează asupra substraturilor fiziologice. Ficatul, și din punctul de vedere al metabolizării medicamentelor, deține un rol de frunte ; ficatul peștilor și al amfibiilor nu conține enzime capabile să metabolizeze medicamentul ;i, din punct de vedere toxicologic, considerăm că aceste animale ar trebui să nu fie utilizate, atunci cînd se urmărește hepatotoxicitatea unei substanțe.

Este de menționat faptul că indicii înregistrați de o constelație de teste enzimatice — judicios alese — sînt mai utili decît valorile izolate ale unei singure activități enzimatice.

Nu trebuie să uităm, de asemenea, că testele enzimatice au trei caracteristici importante :

1. Sindromul enzimoplasmatic este *precoce ;* spre exemplu, în cazul lezării hepatice apare în faza anicterică, precedă apariția celorlalte semne biologice și clinice și durează 2—4 săptămîni. Hiperbilirubinemia, cît și pozitivarea testelor de labilitate coloidală a serului sînt, de asemenea, tardive, în raport cu testele enzimatice ; manifestarea clinică sau biologică apare atunci cînd mai bine de jumătate din parenchimul hepatic este scos din funcțiune. De aici decurge marele interes acordat în clinica modernă investigației enzimologice, care permite abordarea planului primar energetic de care depind funcțiile specifice.

2. Sindromul enzimatic este, cu anumite excepții, *nespecific.* Pentru ficat au valoare de indicatori organospecifici : sorbitdehidrogenaza, fructozo-1-fosfataldolaza, ornitin-carbamoil-transferaza. Testul chininoxidazei, căruia Baier i-a atribuit o valoare hepatospecifică, este astăzi discutat.

3. *Sindromul enzimatic este un indicator al sediului structural al leziunii.*

Testele enzimatice pot orienta și asupra localizării probabile a leziunii structurale, în lumina noilor achiziții obținute asupra corelațiilor enzimoinfrastructurale, pentru care motiv au fost socotite de Wieme și Demeulenaere ca elemente de biopsie fizico-chimică. Astfel, unele teste enzimatice orientează asupra integrității sau gradului de alterare a celulei și permeabilității selective a membranelor. Din acest grup fac parte enzimele a căror viteză de trecere prin membrană este mare, ca lacticodehidrogenaza, izocitricdehidrogenaza, transaminaza glutamic-piruvică și glucozo-6-fosfatdehidrogenaza, enzime care constituie indicatori prețioși ai unei leziuni disenergetice incipiente ; glucozo-6-fosfataza și glutamic-dehidrogenaza trec greu prin membrană și apar extracelular numai în leziuni grave (prima este enzimă microsomonală, iar cealaltă mitocondrială).

Vor fi enunțate doar cîteva date furnizate de literatura medicală și voi arăta modificările diferitelor sisteme enzimatice sub influența agenților chimioterapici.

Catalaza — indice de activitate tisulară — scade în hemoglobinemiile toxice, în anemiile hipocrome postsulfamidice, în anemiile hemolitice medicamentoase provocate de tebezon, benzedrină, chinină, PAS, criogenină, chinidină, plasmochin, cît și în methemoglobinemiile fenotiazinice și sulfamidice (33).

Întrucît activitatea acestei enzime depinde de tulburările sintezei ferenzimelor și ferheminelor, de cantitatea de hemoglobină circulantă, de ritmul sintezelor proteice și de gradul de oxigenare tisulară, face din indicele catalazic un semn sanguin al suferinței tisulare, al gradului de oxigenare a țesuturilor, al ritmului metabolismului celular și chiar al reactivității tisulare.

Colinesteraza este scăzută în alterările toxice ale parenchimului hepatic. Diferite substanțe medicamentoase și toxice care pătrund în organism pe cale respiratorie, prin mucoasa conjunctivală, pe cale orală sau transcutanată pot

inhiba activitatea colinesterazică ; este cazul insecticidelor organofosforate, care sînt cele mai toxice inhibante ale activității colinesterazei. Urmărind raportul dintre activitatea colinesterazei plasmatice-eritrocitare în cursul unei intoxicații organofosforate, s-a constatat că activitatea colinesterazei plasmatice este prima inhibată, după care urmează inhibarea activității colinesterazei eritrocitare. Revenirea la normal a celor două esteraze diferă, în sensul că cea eritrocitară revine foarte încet.

Studiind aparte activitatea aldolazei și acetilcolinesterazei serice, unii autori au stabilit un indice aldolazocolinesterazic, care variază invers cu lezarea celulară.

Deoarece dozările colinesterazei pun în valoare excesul acetilcolinic, ele pot fi utilizate în vederea depistării persoanelor care vor reacționa brutal la medicamentele cu acțiune anticolinesterazică : procaina, ezerina, prostigmina, albastrul de metilen, esterii organofosforici, morfina și derivații izopirazolonici, care inhibă colinesteraza. Tratamentul cortizonic, accentuînd catabolismul proteic, face să scadă activitatea colinesterazei plasmatice. Derivații de azot-iperită, ca rezultat al distrugerii leucocitare, apoi acidul pteroilglutamic și cu el tot grupul de substanțe folice cresc activitatea colinesterazei. Antifolicele au, de asemenea, acțiune inhibitoare asupra colinesterazei.

Unele medicamente : chinina, derivații de acridină, fenacetina, derivații izopirazolonici (antipirina, amidopirina, butazolidina), derivații sulfamidici, extractele de ricin etc. pot face să scadă sau chiar să dispară *glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza* din eritrocite.

Iproniazida și derivații ei, apoi pirogalolul, hidrazina și hidrazidele inactivează unele amine biogene ca : adrenalina, noradrenalina și serotonina, inhibînd *monoaminooxidaza.*

Ornitin-carbamoil-transferaza, enzimă specifică atingerii hepatocelulare, care catalizează reacția reversibilă de trecere a ornitinei în citrulină, crește — după Reichard — la cîinii intoxicați cu CCl_4, după 48 de ore de la intoxicare, de 4 000 ori mai mult decît este normal. Actualmente, nici un medicament nu este etichetat ca fiind lipsit de hepatotoxicitate dacă această enzimă nu este normală.

Printre modificările importante ale *transaminazelor* sînt luate în considerație pe prim plan icterul iproniazidic și icterul clorpromazinic. Mulți autori au propus să se determine, în mod frecvent, transaminaza glutamic-oxalacetică serică la toți acești bolnavi, oprind administrarea medicamentului îndată ce se observă o creștere enzimatică. Cazuri de ictere asemănătoare celui clorpromazinic, fără creșteri prea mari ale transaminazei glutamic-oxalacetice, s-au observat și după tratamente cu derivați testosteronici, acid nicotinic, clorpropamidă ș.a.

Cele două transaminaze, ca și *lacticodehidrogenaza* sînt modificate de multe medicamente ca : salicilatul și cloratul de sodiu, aspirina, derivații fenolici, barbituricele și opiaceele.

Printre modificările importante ale transaminazemiilor se află pe prim plan icterul iproniazidei. Pare și Sandler au propus să se determine, în mod frecvent, transaminaza glutamic-oxalacetică la acești bolnavi, oprind administrarea medicamentului îndată ce se observă o creștere enzimatică. În cazuri cu evoluții letale, s-au observat valori ale activității transaminazice de 50 de ori mai mari decît este normal. Printre leziunile hepatotoxice, pe prim plan este *icterul cloropromazinic,* în care transaminazele se ridică de 6—8 ori peste normal. Activitatea transaminazei glutamic-piruvice serice crește aproape dublu, uneori de 12 ori peste valorile normale. Întreruperea administrării medicamentului duce la normalizarea, de obicei rapidă, a acestor fermenți, precedînd, frecvent, revenirea bilirubinemiei și a fosfatazei alcaline. Waitzkin a observat și forme anicterice

de leziuni hepatice după tratamente prelungite cu cloropromazină, caracterizate biologic printr-o creştere a transaminazei glutamic-piruvice serice.

Cercetările noastre privind enzimotoxicologia clorpromazinei prin experiment acut şi subcronic pe şobolani, intoxicaţia subcronică fiind executată după metodologia Catedrei de toxicologie, I.M.F., Cluj (prof. dr. V. Galea), au dus la concluzia că dereglările enzimatice chiar cu D.L.25 şi D.L.25/10 tranchilizant sînt reversibile, deci trecătoare. Am observat, de asemenea, că toleranţa organismului creşte, pe măsură ce se continuă administrarea clorpromazinei.

Cazuri de ictere asemănătoare celui clorpromazinic, fără creşteri prea mari ale transaminazei glutamic-piruvice s-au observat şi după tratamente cu metiltestosteron, metilandrostenolon şi fluoximesteron, acid nicotinic, cloropropamidă şi tolbutamidă, noretandrolonul a provocat icter, cu creşterea moderată a transaminazelor.

Molander şi colab. au observat valori crescute ale transaminazelor într-o hepatoză toxică prin atofan.

Creşteri în activităţile transaminazelor s-au observat, de asemenea, după administrarea glucocorticoizilor.

O leziune probabil hepatocelulară uşoară, evoluînd de obicei anicteric, se află şi la baza creşterii transaminazelor serice după medicamente ca pirazinamida, azaserina, salicilat de sodiu şi aspirina.

Mărirea transaminazemiilor după un tratament cu anticoagulante este controversată, creşterea acestora fiind puţin probabilă.

În intoxicaţia experimentală cu CCl_4, ca şi în intoxicaţiile profesionale, literatura abundă în lucrări, cifrele ornitin-carbamoil-transferazei fiind foarte ridicate, ale transaminazei glutamic-piruvice uneori mai ridicate, alteori mai joase decît ale transaminazei glutamic-oxalacetice şi lacticodehidrogenazei ; cifrele cele mai ridicate sînt găsite de obicei în ziua a 2-a şi a 3-a de la intoxicare.

Curbele valorilor serice ale lacticodehidrogenazei, aldolazei, izocitricdehidrogenazei şi ale xantinoxidazei au evoluat, în mare măsură, paralel curbei transaminazice. Studiile privind intoxicaţiile profesionale cu CCl_4 ale lui Molander şi colab., Baier, Lindner, Kreutz şi Dawborn au arătat cifre pentru transaminaze cuprinse între 1 020 şi 13 400 u., în primele două ore.

Enzime specific hepatice ca *fosfo-1-fructoaldolaza* şi *sorbitdehidrogenaza* cresc în necrozele toxice medicamentoase prin autoliză sau citoliză.

Izocitricdehidrogenaza, malicodehidrogenaza, ca şi *fosfohexozizomeraza* cresc considerabil sub acţiunea agresivă a unor substanţe chimice. Aceste creşteri sînt găsite în hepatitele toxice medicamentoase, în colostaza medicamentoasă şi în hepatitele consecutive alergiei generale medicamentoase, care alterează procesul de fosforilare oxidativă a organismului.

CONCLUZII

Pentru studiul farmacotoxicologic, cît şi pentru controlul medicamentelor rezultă că cifrele variaţiilor enzimatice reprezintă indicatori sensibili de agresiune medicamentoasă.

În experimentările toxicologice moderne, valoarea activităţii enzimelor, atît în plasmă, cît şi în diferite organe ale animalelor de experienţă este de netăgăduit în experimentul acut, subcronic şi cronic.

Întrucît enzimele reprezintă primul semnal de alarmă al fenomenului morbid şi au un rol fundamental în dereglarea proceselor metabolice ; întrucît ele stau la baza unor sisteme ce pot fi inhibate prin dăunarea fenomenelor de oxi-

dare, fosforilare, transaminare, etc. legînd — totodată — problema permeabilității celulare și devărsarea lor în spațiile extracelulare; întrucît, după mulți autori, activitatea enzimelor are o semnificație cuprinzătoare, uneori o specificitate de organ, înseamnă că indicii enzimatici pot fi indicatori integrativi ai proceselor vitale și — implicit — ai tulburărilor ce pot avea loc sub acțiunea diferitelor substanțe medicamentoase.

Părerea noastră este că în controlul medicamentelor enzimograma ne poate aduce date reale și moderne, cu privire la acțiunea farmacotoxicologică a multor chimioterapice. Acest aspect nou de cercetare este, însă, și deosebit de pretențios, în sensul că el reclamă o dotare materială a laboratoarelor la nivel înalt, o calificare specială a personalului, o selecționare cu atenție a metodelor de dozare a enzimelor și izoenzimelor, puritatea reactivilor și — mai ales — o interpretare atotcuprinzătoare a rezultatelor.

Bibliografia la autor

Articol intrat în redacție la : 14.IX.1966.

Indicele de clasificare : 615—099:616—008.831—072:85.

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

FARMACIA
vol. XIV, nr. 12, anul 1966

Contribuții la studiul preparării unguentelor lavabile, fotoprotectoare

C. POPESCU, CL. BRĂILEANU, CORNELIA FICA, AR. POPESCU

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacie galenica, I.M.F., București

Numărul fotodermatozelor a crescut mult și acest fapt a determinat preocuparea de a preciza mecanismul patogenic și profilaxia lor.

O serie de substanțe întrebuințate în diferite ramuri ale industriei au acțiune fotosensibilizatoare. Lumina, prin razele ultraviolete din spectrul solar, are acțiune directă asupra pielii, producînd, uneori, chiar accidente.

Unele substanțe medicamentoase administrate extern (eozina, acidul crisofanic, sulfamidele, compușii gudronului) sau intern (hematoporfirina, sulfamidele antiinfecțioase — tubulamidul, clorotiazida, clorpromazina, prometazina, dimetilclortetraciclina, griseofulvina) au acțiune fotosensibilizatoare, fototoxică sau fotoalergică.

Dacă o substanță fotosensibilizatoare este aplicată pe tegument și nu pătrunde în piele, ea nu are nici o acțiune nocivă, ci dimpotrivă, o acțiune fotoprotectoare, deoarece absoarbe tocmai radiațiile cu lungime de undă care produc accidente cutanate. Cînd pătrunde în epiderm și are spectrul de absorbție pentru radiațiile cu lungime de undă pînă la 2 800 Å, va produce accidente intense de tip epidermic.

Dacă substanța se localizează în derm, ea nu devine activă decît dacă radiațiile solare nu au fost absorbite la nivelul epidermului. Cînd are spectrul de absorbție 2 900—3 100 Å, ea produce o reacție fotodermică de tip urticarian, ce apare imediat după iradiere.

Cînd radiațiile solare sînt oprite la suprafața pielii printr-un mijloc de fotoprotecție, substanțele fototoxice rămîn fără efect, indiferent unde și în ce cantitate sînt acumulate în piele.

Accidentele cutanate fotoalergice apar după folosirea repetată și continuă a unei substanțe fotosensibilizatoare. Fotoalergia este mai rară decît fototoxicitatea.

Foarte multe substanțe au acțiune mixtă fototoxică și fotoalergică.

Profilaxia fotodermatozelor prin medicamente administrate pe cale generală nu a dat rezultate satisfăcătoare. Rezultate eficiente s-au obținut numai cu preparatele aplicate local pe piele.

S-ar părea că bazele de unguent hidrofile sînt mai puțin indicate pentru substanțele fotoprotectoare, datorită dispersiei neomogene a substanțelor active și întinderii neuniforme a unguentului, la suprafața pielii.

Cercetările întreprinse de noi urmăresc stabilirea de formule și prepararea unor baze de unguente lavabile, compatibile cu substanțele fotoprotectoare. Unguentele realizate trebuie să fie omogene în ce privește dispersia, iar în momentul aplicării pe piele să se împrăștie uniform pe suprafața tratată.

Astfel de baze de unguente lavabile au fost preparate fie sub formă de emulsii de tipul ulei în apă, cu un procent ridicat de apă, fie numai din componente cu caracter hidrofil, compuși macromoleculari.

Unguentele lavabile, cu sau fără substanțe protectoare, se înlătură mai ușor de pe tegument decît unguentele cu baze grase hidrofobe.

Bazele de unguente-emulsii de tipul ulei în apă prezintă avantajul că absorb serozitățile rănilor și favorizează eliminarea căldurii din țesuturile inflamate.

Ca emulgatori, în bazele de unguent experimentate, s-au folosit săpunul de trietanolamine,*Tween*, alături de alcool cetilic, laurilsulfat de sodiu, alcooli superiori și amestecuri de polietilenglicoli și propilenglicol.

Pentru fiecare preparat au fost determinate : punctul de picurare, pH, coeficientul de apă, probele reologice (capacitatea limită de întindere și tensiunea limită de deplasare), omogenitatea și condițiile de conservare, toleranța cutanată.

În bazele de unguent realizate au fost dispersate (incorporate) substanțe fotoprotectoare și s-a determinat eficacitatea prin stabilirea indicelui de fotoprotecție.

BAZE DE UNGUENTE LAVABILE

1. Baze de unguente-emulsii cu emulgatori anionici

a) Baze de unguent cu stearat de trietanolamină.

Excipienții pentru unguente, în stare de emulsie, dependent de natura celor două faze și a emulgatorului, aplicate pe pielea sănătoasă, produc reacții cutanate slabe, iar pe cea lezată o irită, datorită ionilor liberați.

Tranzitul cutanat este dependent de gradul de dispersie a componentelor din unguentele-emulsii.

Unguentele-emulsii sînt miscibile cu grăsimile din tegument. În funcție de emulgator, se remarcă și puterea de penetrație. Excipienții cu emulgatori anion- și cationactivi au putere de penetrație mai mare, deoarece ei au capacitate muiantă deosebită, fapt care favorizează trecerea barierei lipidice de la suprafața epidermului. Excipienții cu emulgatori cationactivi se fixează de proteinele celulare și determină un tranzit bogat.

Excipienții cu emulgatori neionogeni au tranzit scăzut, întrucît emulgatorii respectivi nu au capacitate muiantă mare.

Folosirea diferiților excipienți nu se bazează numai pe puterea lor de penetrație și difuziune, ci și pe anumite proprietăți ale lor și dependent de componentele active. Unii excipienți pot fi corespunzători anumitor substanțe și nepotriviți pentru altele.

Stearatul de trietanolamină — ca și alți agenți tensioactivi anionici — produce unguente moi, ce se absorb prin piele. Față de săpunurile alcaline prezintă avantajul că hidrolizează mai puțin în apă. Alcalinitatea soluției este slabă. Emulsiile pe care le produce sînt, în general, neutre, stabile la variații mici de pH și în prezența cantităților mici de ioni de calciu.

Stearatul de trietanolamină, fiind higroscopic, produce unguente care nu au o tendință la uscare ca cele cu săpun alcalin. Proprietățile acestora din urmă sînt îmbunătățite cu adaos de glicerină.

Pe baza calculelor stoichiometrice, pentru neutralizarea acidului stearic, este necesară aproximativ jumătate cantitate de trietanolamină, pentru a se obţine sarea (săpunul).

Componentele bazei de unguent, asociate cu săpunul de trietanolamină, sînt : alcoolul stearilic sau cetilic, ceara galbenă şi soluţia hidroglicerinată.

Stabilizarea bazei de unguent-emulsie se realizează prin componentele bazei, capabile să producă sistemul dispers.

În vederea stabilirii unei formule corespunzătoare de bază de unguent-emulsie, s-au făcut probe cu componentele citate, luate în cantităţi variabile ; de exemplu :

Acid stearic	2—10—15
Trietanolamină	0,50— 3
Alcool stearilic	0,50—10%
Ceară galbenă	2 —10
Glicerină	10
Apă distilată pînă la	100 g

Cu aceste componente, în cantităţi apropiate de limita inferioară, se obţin emulsii mai mult sau mai puţin vîscoase, baze de unguent moi, unele neomogene (grunjoase) şi nestabile.

Cantităţile echimoleculare de acid stearic şi trietanolamină produc amestecuri fluide. Pentru a se obţine bază de unguent-emulsie, cu consistenţa corespunzătoare cerinţelor farmacopeei, este necesar să se utilizeze exces de acid stearic, între 10 şi 15% faţă de cel dedus din calculul stoichiometric.

Cu cantităţile componentelor la limita superioară se obţin baze de unguent bune şi foarte bune.

Acidul stearic poate fi înlocuit, în parte, cu alcoolul cetilic sau stearilic, substanţe care sînt capabile să întărească gelul rezultat din saponificare, depozitînd moleculele lor între miceliile săpunului, pentru ca, astfel, să se producă consistenţa unguentului.

Încercarea de a înlocui cu ceară sau parafină dă rezultate negative, în sensul că se obţin emulsii mai mult sau mai puţin fluide.

Toate aceste observaţii, verificate experimental, au permis să se ajungă la formula :

Acid stearic	10
Trietanolamină	1
Alcool stearilic	3
Ceară galbenă	10
Glicerină	10
Apă distilată pînă la	100 g

Acidul stearic, alcoolul stearilic şi ceara se topesc împreună într-o capsulă, pe baia de apă. Trietanolamina se amestecă cu vehiculul hidroglicerinat şi acest lichid se adaugă în fir subţire peste amestecul cald, fluidificat, de acid stearic şi celelalte componente şi se agită continuu, pentru saponificarea şi omogenizarea unguentului.

b) *Bază de unguent-emulsie cu laurilsulfat de sodiu*

Farmacopeele ungară, ediţia a V-a şi americană, ediţia a XVI-a, prevăd baze de unguente-emulsii cu emulgator laurilsulfat de sodiu.

Emulsiile numai cu acest emulgator au stabilitate redusă. Pentru acest motiv, laurilsulfatul de sodiu se mai asociază cu al doilea emulgator sau stabilizant al sistemului dispers. În acest scop, sînt folosite alcoolul cetilic, stearatul

de gliceril ş.a. Este îmbunătăţită astfel calitatea sistemului dispers, dar consistenţa preparatelor este mai moale.

Componentele bazei de unguent-emulsie cu laurilsulfat de sodiu şi cantităţile lor sînt următoarele :

Alcool cetilic	5—15
Ceară albă	1— 5
Laurilsulfat de sodiu	1— 3
Glicerină	10
Apă distilată pînă la	100 g

Probe de bună şi foarte bună calitate se obţin cu alcoolul cetilic 10%, ceară albă 2,50% şi laurilsulfat de sodiu 2—3%.

Înlocuind glicerina cu propilenglicol sau cu soluţie de sorbitol 60%, se obţin aceleaşi rezultate bune.

Alcoolul cetilic şi ceara se topesc împreună, într-o capsulă pe baia de apă şi apoi se adaugă glicerina încălzită la 70°, laurilsulfatul de sodiu şi apa încălzită tot la 70°. Produsul se amestecă pînă la răcire, cînd se obţine unguentul de consistenţa corespunzătoare şi de aspect omogen.

2. Baze de unguente-emulsii cu emulgatori neionici

Tween-urile, agenţii tensioactivi neionici, tind să producă emulsii mult mai stabile. Introduse în bazele de unguente, măresc capacitatea de emulsionare, dînd emulsii de tipul ulei în apă.

Experimentările au fost efectuate cu *Tween* 20, 60 şi 80.

Asocierea de *Tween* şi alcool cetilic poate influenţa calitatea bazei de unguent, în sensul că se pot micşora din cantităţile lor. Cu cantităţi mai mici de alcool cetilic se obţin unguente de consistenţă moale, uneori chiar emulsie. Asocierea de *Tween*-alcool cetilic produce reacţii alergice foarte slabe.

Pentru ca unguentul să nu se spele prea uşor cu apă, să nu se resoarbă repede şi să se obţină substanţele fotoprotectoare la suprafaţa pielii, se asociază *Tween* cu alcool cetilic, vaselină şi ulei de parafină.

Dintre experimentările efectuate sînt de reţinut :

Tween	(20)—5	(60)—5	(80)—5	(80)—5
Alcool celtilic	10	10	10	15
Vaselină	5	5	5	5
Ulei de parafină	10	10	5	10
Glicerină	10	10	10	10
Apă distilată pînă la	100 g			

Oricare dintre aceste baze de unguente-emulsii răspund condiţiilor de calitate. Rezultate tot aşa de bune se obţin cu *Tween* 20, 60 sau 80. În cazul *Tween*-ului 80 se poate scădea procentul uleiului de parafină, dar, în schimb, este necesar să crească cel de alcool cetilic. Cantitatea de alcool cetilic, indicată în formulele de mai sus, este suficientă ca să producă bază de unguent consistentă şi stabilă.

Înlocuirea glicerinei cu glicoli, propilenglicol, soluţie de sorbitol 60% nu aduce nici o îmbunătăţire în calitatea bazei de unguent.

Alcoolul cetilic şi vaselina se topesc într-o capsulă pe baia de apă, apoi se adaugă, pe rînd, uleiul de parafină, glicerina, *Tween*-ul şi apa încălzită la 90° şi se continuă amestecarea pînă la răcire. Unguentul posedă consistenţă bună şi este omogen.

3. Baze de unguente hidrofile

Baze de unguente hidrofile (negrase), lavabile, pot fi obținute cu polietilenoglicoli (Carbowax).

Polietilenglicolii, după gradul lor de polimerizare și greutatea moleculară, pot avea stare de agregare lichidă (greutatea moleculară = 200—700) sau moale-solidă (greutatea moleculară = 1 000—6 000). Ei sînt solubili în apă, nu hidrolizează și nu se alterează.

Amestecul de polietilenglicoli 1 500 și 4 000 este prea consistent. Indicațiile din literatură arată că o bază de unguent bună se obține cînd se asociază un compus cu greutate moleculară mare (1 500—4 000) cu unul cu greutate moleculară mică (200—700).

Pentru a micșora consistența, se adaugă cantități corespunzătoare de propilenglicol și vaselină. Aceasta din urmă, în proporție de 10%, împiedică resorbția unguentului.

Variind cantitățile componentelor, s-a ajuns la preparatul satisfăcător scopului urmărit. Formula aleasă este :

Polietilenglicol 1 500	20
Polietilenglicol 4 000	30
Propilenglicol	40
Vaselină	10

Polietilenglicolii și vaselina se topesc într-o capsulă pe baia de apă, la temperatura de 60°, apoi se adaugă propilenglicolul. Amestecul fluid, aproape de răcire, se tritureaza ușor, pînă cînd se obține unguentul translucid, cu consistența asemănătoare vaselinei.

Excipienții hidrofili sînt emolienți, răcoritori și formează pelicule. Toleranța lor este bună. Tranzitul cutanat este slab, întrucît pătrund foarte greu prin piele. Se resorb mai puțin, din cauza sebumului de la suprafața pielii, el opunîndu-se resorbției. Sînt lipsiți de acțiune iritantă, nu sensibilizează pielea, nu influențează metabolismul ei și activitatea glandelor sebacee.

PROBE DE CONTROL

Punctul de picurare a fost determinat cu ajutorul aparatului Ubbelohde (F. R. p. 726).

pH a fost determinat în 5—10 g de unguent. Unguentul încălzit într-un balon cotat, pe baia de apă, se amestecă bine, timp de cîteva minute, cu 30 ml apă distilată, încălzită la 70—80°. Amestecul se menține pe baia de apă în fierbere, pînă la separarea fazelor. Soluția apoasă separată se filtrează și după răcire se determină pH.

Coeficientul de apă se determină măsurînd cantitatea maximă de apă distilată pe care o pot emulsiona 10 g de unguent, la temperatura de 25°.

Omogenitatea a fost determinată prin observarea cu lupa a unei cantități de unguent de 0,10—0,20 g, aplicat pe o lamă de sticlă, constatîndu-se dacă unguentul conține substanțe nedispersate corespunzător, dacă posedă grunji.

Capacitatea de întindere a fost determinată cu ajutorul extensometrului P. Objeda și S. Arbussa.

Tensiunea limită de deplasare s-a determinat cu ajutorul dispozitivului compus dintr-o lamă de sticlă orizontală fixă și o alta mobilă, care, cu ajutorul unui fir, pe un scripete cu rulmenți, poate fi deplasată paralel cu lama fixă. La capătul firului se găsește un taler pe care se pun greutățile.

INDICELE DE FOTOPROTECȚIE (IF_p)

Acțiunea de fotoprotecție se determină fizic și biologic.

Metoda fizică de determinare a IF_p constă în urmărirea spectrofotometrică a absorbției radiațiilor solare. Preparatele care absorb cea mai mare parte a radiațiilor cu lungime de undă în jurul cifrei de 3 500 Å sînt considerate foarte bune.

Examenul fizic nu dă totdeauna rezultate reale, deoarece nu există un paralelism între absorbția și fotoprotecția pielii.

Metoda biologică constă în determinarea protecției tegumentelor față de razele ultraviolete și radiațiile solare. Probele se efectuează comparativ cu o suprafață de tegument neprotejat.

Radiațiile ultraviolete au fost obținute cu o lampă cu vapori de mercur, cu un bec de 500 W, iar distanța de la bec la tegument de 70 cm.

Fotoprotecția a fost urmărită atît la bazele de unguente, cît și la unguentele cu substanțe fotoprotectoare.

Dispozitivul este constituit dintr-un cadran pătrat (carton sau pînză cauciucată) cu 100 de pătrățele, cu latura de 2 cm, separate prin zona de 0,5 cm. Cadranul se fixează pe torace cu leucoplast, iar restul toracelui, neacoperit de cadran, se protejează cu pînză.

Prima coloană orizontală de 10 pătrate de sus servește ca martor. În restul pătratelor se aplică unguentul de cercetat.

Expunerea la acțiunea razelor ultraviolete se efectuează astfel : după fiecare minut de iradiere, atît la suprafața-martor, cît și la cea protejată cu un unguent se acoperă cîte un pătrățel, astfel încît fiecare în parte și în ordine succesivă să fie expus cu un minut mai mult decît precedentul. Expunerea se face pînă apare eritemul la suprafața-martor (în general 10 minute de expunere, iar eritemul apare la 5 minute) și la suprafața protejată și în etape zilnice de cîte 20 de minute pînă la obținerea eritemului, cînd nu este cunoscută puterea fotoprotectoare.

În cazul în care se cunoaște cu aproximație timpul necesar pentru apariția eritemului, expunerea se face la aproximativ 10 minute, după depășirea timpului cunoscut.

Deoarece există variații individuale, puterea fotoprotectoare a unui unguent trebuie cercetată pe un număr mai mare de indivizi, media rezultatelor obținute indicînd gradul (indicele de fotoprotecție).

Puterea de fotoprotecție poate fi calculată după raportul dintre timpul necesar obținerii eritemului la tegumentul protejat și la cel neprotejat. Dacă acest raport depășește 8, atunci preparatul este considerat că are acțiune fotoprotectoare.

Pentru determinarea indicelui de fotoprotecție se propune relația :

$$IF_p = \frac{T - t}{T} \cdot 100$$

în care :

T = timpul în care se obține eritemul la tegumentul protejat ;
t = timpul în care se obține eritemul la tegumentul neprotejat.

Pentru fiecare preparat trebuie să se calculeze IF_p mediu, pe un număr mai mare de cazuri, pentru a realiza o exactitate mai mare.

În raport cu datele noastre experimentale, preparatele fotoprotectoare pot fi grupate după acţiune :

IF_p = 0 — 40% (fără acţiune) ;
IF_p = 41 — 60% (acţiune slabă) ;
IP_p = 61 — 75% (acţiune satisfăcătoare) ;
IF_p = 76 — 85% (acţiune bună) ;
IF_p = peste 85% (acţiune foarte bună).

Preparatele cu acţiune fotoprotectoare bună sînt indicate în aplicaţii profilactice (în perioada de pregătire de 3—4 zile), la persoanele cu reactivitate cutanată normală, care fac helioterapie, sau a căror profesie îi obligă să se expună timp îndelungat la radiaţii solare.

Preparatele cu acţiune fotoprotectoare foarte bună sînt indicate, în plus, la bolnavii care prezintă sensibilitate la lumină sau fotodermatoze.

Testele epicutanate au fost constant negative, iar aplicaţiile locale prelungite nu au produs nici o modificare morfologică. Ele se aplică uşor pe piele şi se întind în straturi uniforme.

Bazele de unguent-emulsii pătrund în piele după un masaj prelungit, baza de unguent preparată cu polietilenglicol şi vaselină pătrunde mai greu, rămînînd mai mult timp la suprafaţa pielii.

Indicele de fotoprotecţie este calculat numai la unguentele întinse pe tegument, fără provocarea masajului.

În bazele de unguent realizate au fost dispersate următoarele substanţe cu acţiune fotoprotectoare : acid tanic, antipirină, chinină sulfurică, umbeliferonă, paraaminosalicilat de sodiu, salicilat de benzol, în proporţii de 5%.

Substanţele insolubile se pulverizează fin (sita VII) şi se dispersează sub formă de suspensie în bază de unguent. Salicilatul de benzil se amestecă cu baza de unguent. În toate cazurile se obţin unguente omogene, onctuoase, în afară de unguentul cu acid tanic şi baza de unguent cu *Tween*, care este necorespunzător.

Conservarea unguentelor s-a făcut în condiţii variate (lumină, întuneric, temperatură scăzută), timp de trei luni. Unguentele şi-au păstrat calităţile de la preparare.

Toleranţa cutanată s-a cercetat prin teste epicutanate (Secţia de dermatologie, Spitalul militar central) şi prin aplicaţii zilnice în acelaşi loc, timp de 15 zile consecutiv, urmărindu-se dacă la locul respectiv apar sau nu eriteme, vezicule hiperkeratoase sau pigmentări.

Tabelul I

Indicele de fotoprotecţie la unguentele preparate

Substanţa fotoprotectoare	Indicele de fotoprotecţie la unguentul cu :			
	Stearat de trietanolamină	Laurilsulfat de sodiu	*Tween*	Polietilenglicoli
Acid tanic	80	80	—	78
Chinină sulfurică	40	62	66	82
Umbeliferonă	57	50	57	79
PAS-sodic	90	91	91	91
Salicilat de benzil	52	52	52	52
Antipirină	88	91	90	91

Comparativ, la bazele de unguent-emulsii şi cea hidrofilă cu polietilenglicoli, acţiune fotoprotectoare mai bună au avut-o substanţele active incorporate în baza de unguent cu polietilenglicoli.

Principalul rol de fotoprotecţie îl are substanţa activă, iar rolul secundar îi revine vehiculului. Acţiunea substanţei active depinde, în primul rînd, de structura chimică, care îi conferă proprietatea de a absorbi sau reflecta razele ultraviolete şi în al doilea rînd de concentraţia ei.

Indicele de fotoprotecţie creşte proporţional cu concentraţia substanţei active pînă la o anumită limită (specifică fiecărei substanţe active), apoi rămîne neschimbat. Indicele de fotoprotecţie este mai mare (în jur de 90°) pentru PAS sodic şi antipirină, indiferent de natura bazei de unguent. Acest indice este slab în bazele de unguent-emulsii.

CONCLUZII

1. Au fost preparate baze de unguent-emulsii cu emulgatori anioni activi şi *Tween* şi o bază de unguent hidrofilă cu polietilenglicol.

2. Bazele de unguent realizate au fost verificate în ceea ce priveşte calitatea, determinîndu-se punctul de picurare, pH, coeficientul de apă, probele reologice, iar clinic s-a determinat toleranţa cutanată.

3. În bazele de unguente au fost dispersate substanţe fotoprotectoare: acid tanic, chinină sulfurică, umbeliferonă, PAS-sodic, salicilat de benzil, antipirină.

4. Acţiunea fotoprotectoare este apreciată printr-un indice de fotoprotecţie, calculat pe baza expunerii tegumentului la radiaţii ultraviolete.

5. Unguentele cu PAS-sodic şi antipirină au o acţiune foarte bună de protecţie. Aceste unguente sînt indicate în cazul aplicaţiilor profilactice în perioada de acomodare la persoanele care fac helioterapie, cît şi la cele a căror profesie îi obligă să se expună, timp mai îndelungat, radiaţiilor solare; de asemenea, la persoanele sensibile la lumină sau cu fotodermatoze manifeste.

BIBLIOGRAFIE

ARTHUR G. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1956, nr. 39, p. 30.
CAVANNA D. — *Minerva Farm.*, 1962, vol. 11, nr. 9—10, p. 161.
COTTA I. — *Schweiz. Apoth.-Ztg.*, 1959, nr. 28, p. 543.
EVERTS G. — *Parfumerie, Cosmetiques, Savons*, 1962, nr. 1, p. 1.
GUSTAV A. — *Seiffen, Ölle, Fette, Wachse*, 1957, nr. 1, p. 9.
HUSA J. W. — Pharmaceutical Dispensing, Ed. Hussa, Broters, Jova, 1959.
KUMLER D. U., DANIELS T. C. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1948, nr. 34, p. 474.
MONCEAUX R. H — *Monit. Pharm. Labor.*, 1958, nr. 316, p. 568.
MUNZEL K., BUCHI I., SCHULZ E. C. — Galenische Pracktikum, Stuttgart, 1959, p. 534.
POPESCU C. şi colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, nr. 2, p. 73.
REMINGTON — Practice of Pharmacy, ed. a XII-a, Ed. Mark, Easton, 1961.
RIEGELMANN S., PENNA R. P. — *J. Soc. Cosmetic. Chem.*, 1960, nr. 5, p. 280.
SCHNEIDER R. — *Seifen, Olle, Fette, Wachse*, 1957, nr. 7, p. 153.
SCHWEISHEIMER W. — *Seifen, Ölle, Fette, Wachse*, 1957, nr. 8, p. 185; 1960, nr. 11, p. 337.

Articol intrat în redacţie la 20.VI.1966.

Indicele de clasificare: 615.415.7 : 616.5—001.15—08.

FARMACIA
vol. XIV, nr. 12, anul 1966

Combinații complexe ale dihidrazinoftalazinei (IV). Aplicații analitice ale sulfaților 1,4-dihidrazinoftalazin metalici

I. GRECU, ELENA CUREA

Lucrare efectuată la Catedra de chimie anorganică, I.M.F., Cluj

În lucrări anterioare (1, 2, 3), am arătat că 1-4-dihidrazinoftalazina (DHF), care posedă o pereche de electroni neparticipanți și două grupări hidrazinice laterale în poziția 1, 4, prin analogie cu ftalazina și alte baze organice, poate funcționa ca ligant în chimia coordinativă. Astfel, am studiat tiocianații metalici ai dihidrazinoftalazinei (1, 2) de tipul :

$[Me\ (DHF)]\ (SCN)_2$, în care $Me = Cd^{2+}, Ni^{2+}, Co^{2+}, Pd^{2+}$ și
$[Me_2\ (DHF)]\ (SCN)_2$ unde $Me = Cu^{2+}$

Continuînd cercetările noastre privitoare la posibilitatea folosirii DHF ca ligant, cît și a valorificării în chimia analitică a complecșilor sintetizați, în lucrarea de față dăm rezultatele obținute de noi, privind aplicațiile analitice ale sulfatului dihidrazinoftalazin-cupru (II) preparat astfel :

La 100 ml soluție care conține 0,32 g sulfat 1,4-dihidrazinoftalazină (0,01 M), se adaugă, sub continuă agitare, 50 ml soluție, care conține 0,25 g $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0,02 M). Sulfatul dihidrazinoftalazin-cupru (II) format este o pulbere microcristalină de culoare albastră-închis, stabilă la aer, greu solubilă în apă rece, alcool, eter.

Formula substanței a fost stabilită prin analiza precipitatului.

Cuprul s-a dozat sub formă de CuO, azotul prin metoda microcombustiei (Pregl), sulful sub formă de $BaSO_4$, după o prealabilă oxidare și distrugere a substanței organice cu $KMnO_4$ în mediu alcalin.

Rezultatele obținute sînt :

$[Cu\ (DHF)] \cdot SO_4 \cdot 2H_2O$ (M=385,74)	Cu: calculat 16,50 %; găsit 16,19 %	S: calculat 8,29 %; găsit 8,20 %	N: calculat 21,80 %; găsit 21,08 %

Proprietățile combinației obținute ne-au condus la stabilirea unei noi metode de dozare complexonometrică indirectă a sulfatului de dihidrazinoftalazină ca atare sau din comprimate (Nepresol), medicament hipotensiv, folosit frecvent în terapeutica noastră.

MODUL DE LUCRU

Într-un balon cotat de 100 ml se cîntăresc exact cantități cuprinse între 0,1 și 0,3 g sulfat de dihidrazinoftalazină. Se dizolvă în cca. 25—30 ml apă la cald, iar după răcire se adaugă un exces cunoscut de soluție de sulfat de cupru 0,1 M (25—30 ml). Se aduce la semn cu apă distilată, se agită și se lasă în repaus timp de 20—30 de minute. Se filtrează soluția într-o biuretă uscată, folosind o pîlnie și hîrtie de filtru uscate.

Primii 10—15 ml filtrat se îndepărtează, următorii 25 ml se aduc într-un flacon Erlenmayer și se titrează cu complexon III 0,05 M, în prezența murexidului drept indicator, la pH = 8—10 (5).

Cîteva din rezultatele obținute sînt trecute în tabelul I.

Tabelul I

Nr.	Sulfat DHF cîntărit	Sulfat DHF găsit g	Sulfat DHF găsit %	Eroare față de $\overline{X}$	Calculul statistic
1	0,10793	0,10799	100,07	+0,49	$\overline{X}$ = 99,58 %
2	0,11973	0,11940	99,75	−0,17	S = ±0,40
3	0,14655	0,14689	100,09	+0,51	$S_{\overline{X}}$ = ±0,12
4	0,15075	0,15006	99,37	−0,21	α = 0,95
5	0,16732	0,16702	99,82	+0,24	t_α = 2,20
	0,16460	0,16420	99,76	+0,18	A = 99,58± 0,26 %
7	0,17460	0,17280	98,97	−0,61	
8	0,18325	0,18207	99,37	−0,21	
9	0,20610	0,20519	99,50	−0,08	
10	0,21232	0,21001	98,92	−0,66	
11	0,23000	0,22860	99,39	−0,19	
12	0,28420	0,28500	100,03	+0,45	

Metoda poate fi folosită și la determinarea sulfatului de DHF din comprimate (Nepresol), care conțin 0,025 g substanță activă pe comprimat (4). În acest caz se lucrează în aceleași condiții, cîntărindu-se o cantitate de pulbere comprimat fin, divizată echivalent la 0,05—0,30 g substanță activă.

Cîteva din rezultatele obținute la determinarea sulfatului 1-4-dihidrazinoftalazinei din comprimate sînt trecute în tabelul II.

Tabelul II

Nr.	Pulbere compr. cîntărit g	$DHF.SO_4$ corespunzător g	$DHF.SO_4$ găsit g	$DHF.SO_4$ găsit %	Eroare față de $\overline{X}$	Calculat statistic
1	0,30621	0,0756	0,0748	98,94	+0,11	$\overline{X}$ = 98,83
2	0,49332	0,11915	0,1180	99,03	+0,20	S = ±0,35
3	0,79128	0,19560	0,1941	99,23	+0,40	$S_{\overline{X}}$ = ±0,14
4	0,85579	0,21150	0,2085	98,58	−0,35	α = 0,95
5	0,94150	0,23810	0,2338	98,19	−0,64	t_α = 2,57
6	1,35031	0,33370	0,3303	98,98	−0,15	A = 98,83 ± 0,37 %

CONCLUZII

Se descrie o nouă metodă complexonometrică indirectă de determinare a sulfatului 1-4-dihidrazinoftalazinei ca atare sau din comprimate (Nepresol), bazată pe formarea sulfatului de dihidrazinoftalazin-cupru (II).

Metoda propusă este ușor de executat, suficient de exactă și folosește reactivi uzuali.

BIBLIOGRAFIE

1. GRECU I., CUREA ELENA — Tiocianați metalici ei DHF (I) (în curs de apariție).
2. GRECU I., CUREA ELENA — *Rev. Chim. (Buc.),* 1965, nr. 6, p. 348.
3. GRECU I., CUREA ELENA — *Farmacia (Buc.),* 1965, nr. 9, p. 527.
4. * * * — Produse farmaceutice românești, București, 1961, p. 215.
5. PRÎBIL R. — Complexonii în chimia analitică, Ed. tehnică, București, 1961, p. 282.

Articol intrat în redacție la 11.IV.1966.

Indicele de clasificare : 615.717—07.

REFERATE

FIZICA COMPRIMĂRII ÎN FABRICAȚIA COMPRIMATELOR FARMACEUTICE, **M. Roland,** Prod. et prob. Pharm., 1966, vol. 21, nr. 1, p. 70

Se prezintă o schemă generală a cunoștințelor necesare în fizica comprimării : pe plan dinamic (unde cunoștințele precise asupra transmiterii forțelor și heterogenității structurii sînt mai accesibile), pe plan al forțelor de legare (unde se așteaptă rezultatele eforturilor furnizate de alte sectoare ale industriei, dată fiind dificultatea studiului) și pe planul modificărilor fizice.

Sînt discutate : influența comprimării asupra caracteristicilor pulberilor și modificările fizice aduse granulelor ; natura prezumată a forțelor de legare și dinamica comprimării, adică transmiterea și repartizarea forțelor de legare în interiorul comprimatului, cît și consecințele lor asupra structurii acestuia.

Prin comprimare, respectiv reducerea volumului unui amestec de particule, se modifică densitatea, porozitatea și suprafața sa specifică. Intervin, de asemenea, forțele de legătură care stau la baza fenomenului de adeziune dintre particule. Aceste forțe sînt de două tipuri : a) forțe de legătură primare (electrovalente și covalente) și forțe de legătură intermoleculară, electrostatice, respectiv forțe van der Waals (*Keesom* = dipol-dipol ; *Debye* = dipol-dipol indus ; *London* = dipol indus-dipol indus ; ion și moleculă dipolară, precum și ion și moleculă dipolară indusă) ; b) legături de hidrogen (OH-O ; CH-O ; OH-N ; NH-O).

Sînt discutate, în continuare, aspectele dinamicii comprimării cu cele patru faze (tasarea, rezistența, adeziunea și elasticitatea). În concluzie, autorul constată că, cu toate eforturile depuse, cunoștințele se dezvoltă lent. Numeroase tipuri de excipienți, de substanțe active, de condiții de lucru privind granularea ar trebui să fie studiate, pentru a se putea trece la elaborarea de reguli practice sau norme. Acest studiu ar permite să se stabilească legături de cauzalitate, cînd apar greutăți de formulare. În realitate, în industria farmaceutică, dificultățile tehnologice pot primi o soluționare empirică cu atît mai mult cu cît preocupările farmacistului din industrie sînt imediate și subordonate necesităților producției.

Determinările de porozitate, de suprafață specifică etc. nu sînt posibile, în acest domeniu, decît pe scară de laborator ; același lucru se poate spune pentru stabilirea presiunilor critice de adeziune, a porozităților și densităților optime ale granulelor. Dar chiar în acest caz sînt necesare experiența industriei și nume-

roase încercări, care, examinate sub aspect fizic, pot furniza suficiente date necesare stabilirii de reguli mai precise şi legi mai realiste în acest domeniu.

E. Savopol

STUDII ASUPRA COMPRIMATELOR, XIII, **C. Chalabala, C. Maly,** Pharm. ind., *28*, 8, 542—5, 1966.

Autorii studiază dezagregarea comprimatelor dependent de agenţii ajutători adăugaţi şi ajung la concluzia că este influenţată în egală măsură de agenţii dezagreganţi, cît şi de agenţii de aglutinare sau lubrefianţi. Se arată că între dezagreganţi şi substanţa medicamentoasă există o influenţare reciprocă. În studierea îndeaproape a amidonului ca agent dezagregant se demonstrează că mai importantă decît cantitatea acestuia (suficientă în proporţii pînă la 10%) este alegerea tipului de amidon. Dintre noii dezagreganţi s-a dovedit superioară haloceluloza care nu influenţează rezistenţa la presiune. În cea ce priveşte agenţii de aglutinare se arată că timpul de dezagregare creşte paralel cu conţinutul în aglutinant care însă la conţinut egal şi diferite presiuni permite scurtarea timpului de dezagregare. La presiuni mari comprimatele sînt fragile, dezagregarea lor nu este tipică. Anumite anomalii, îndeosebi în cazul cînd conţinutul de agent de aglutinare este ridicat pot fi fi explicate prin proprietăţile de umflare ale aglutinantului, deoarece în aceste cazuri particulele din comprimat sînt aderente între ele falsificînd rezultatele.

Lubrefianţii — stearatul de calciu şi talcul — influenţează în mică măsură timpul de dezagregare dacă sînt în concentraţie redusă, mai ales la comprimatele prelucrate cu granule fine. Pentru asigurarea unei calităţi superioare a comprimatelor este indispensabil a se ţine seama de factorii arătaţi şi să se verifice în prealabil dependent de substanţa activă. Se menţionează că concluziile sînt bazate pe experimentări cu lactoză, bromizoval, hidroxietilteofilină, fenacetină, fenobarbital şi fenoximetilpenicilină prelucrate prin granulare umedă (sita III) cu apă, hidrogel de amidon de cartof, metilceluloză sau gelatină, 1,2 sau 5% şi adaosuri de amidon (10—70%), amilopectin 10%, haloceluloză, stearat de calciu şi talc (1—10%). Presiunea de comprimare a fost cuprinsă între 1000 şi 5000 Kp. cm^{-2} în presă excentrică de tip Skoda.

E. Savopol

FARMACIA
vol. XIV, nr. 12, anul 1966

Unele observații în legătură cu cercetarea fenolului în toxicologie

I. POPA, ANGELA VOICU, N. IOANID
Lucrare efectuată în Laboratorul de toxicologie

Dintre otrăvirile cu fenol, predomină cele de natură intențională (sinucideri). Cele criminale sau accidentale sînt extrem de rare, deoarece acesta, avînd miros greu de mascat, poate fi ușor sesizat.

Otrăvirile accidentale cu acest toxic s-au produs mai cu seamă atunci cînd victima avea certitudinea că sticla din care consumă conține un medicament sau o băutură alcoolică. Un astfel de caz s-a petrecut recent (decembrie 1964), cînd conținutul unei sticle cu vin, cu intenția unei glume, a fost substituit cu fenol, care servea pentru dezinfecție. Victima, fiind în serviciu de noapte, după ce își ia masa, consumă din sticla amintită ; i se face rău și după scurt timp sucombă.

După efectuarea autopsiei și pentru confirmarea otrăvirii, viscerele sînt trimise pentru analiza toxicologică.

Fenolul fiind o otravă de natură volatilă, izolarea s-a făcut prin antrenare cu vapori de apă și în distilat s-a pus în evidență toxicul. A fost izolat fenolul liber și cel provenit din conjugare.

Dozînd fenolul din distilat, prin aplicarea în paralel a trei metode și anume : una volumetrică și două colorimetrice (obținerea nitrofenolilor și a p-hidroxiazobenzensulfonamidei), se constată că rezultatele obținute nu sînt nici concordante și nici comparabile, așa după cum se poate vedea din tabelul I.

Este firesc să se pună întrebarea dacă metodele folosite au fost sau nu cele mai potrivite pentru dozarea fenolului. Nici o obiecție nu se poate face în privința acestora, deoarece metoda volumetrică aplicată este cea clasică (Koppeschaar), iar metoda de obținere a nitrofenolilor sub acțiunea acidului azotic (2, 3, 4), ca și cea de formare a p-hidroxiazobenzensulfonamidei (cuplarea sulfatului de diazoniu a sulfanilamidei cu fenolul în mediu alcalin) au fost preconizate anterior de către noi (5) și deci verificate.

Rămîne însă o a doua întrebare și anume dacă alături de fenol nu se găsesc alte substanțe capabile de a interfera, mai mult sau mai puțin, în metodele aplicate. Avînd la îndemînă corpul delict (sticla cu fenol), conținutul a fost supus distilării și după izolarea fenolului (178°), reziduul a avut un punct de fierbere între 196 și 202°. Acest fapt ne-a atras atenția asupra prezenței eventuale a crezolilor, care însoțesc fenolul.

Tabelul I

Materialul analizat	Cantitatea luată în lucru (g)	Forma	Fenol (mg) găsit la 100 g		
			Metoda volumetrică	Metoda colorimetrică	
				Cu acid azotic	Cu sulfanilamidă
Limbă	10,5	Liber	12,847	21,050	15,000
		Conjugare	1,175	3,287	2,225
Conţinut stomacal	29	Liber	274,536	254,700	220,200
		Conjugare	3,948	3,150	—
Stomac	8,5	Liber	6,737	10,525	7,500
		Conjugare	3,955	—	—
Sînge	6	Liber	3,792	3,925	0,280
		Conjugare	0,940	0,787	—
Ficat	17	Liber	8,500	9,383	2,500
		Conjugare	4,764	1,900	—
Creier	20,5	Liber	21,390	24,083	11,250
		Conjugare	2,696	2,850	—
Plămîni	26,5	Liber	16,805	21,050	13,250
		Conjugare	3,172	6,575	2,000
Rinichi	13,3	Liber	6,935	8,218	5,250
		Conjugare	0,156	0,075	1,200

Pentru a ne da seama cum crezolii ar putea interfera în metodele aplicate (colorimetrice), am studiat comparativ, la spectrofotometru, absorbţia luminii de către fenol şi crezoli ; curbele lor de absorbţie sînt redate în fig. 1 şi 2.

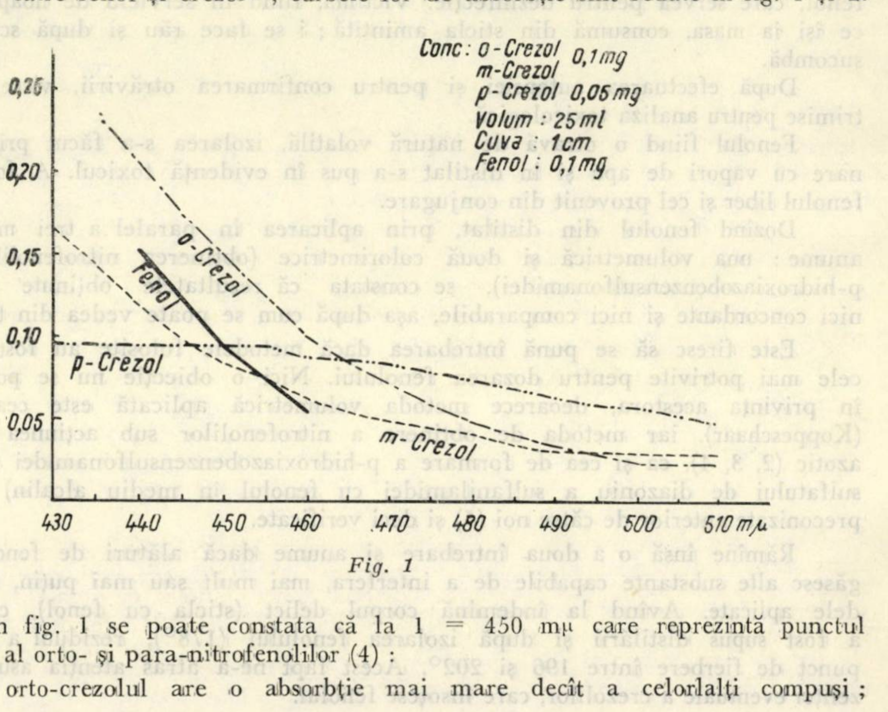


Fig. 1

Din fig. 1 se poate constata că la l = 450 mμ care reprezintă punctul izobestic al orto- şi para-nitrofenolilor (4) :

— orto-crezolul are o absorbţie mai mare decît a celorlalţi compuşi ;

— fenolul și p-crezolul formează un punct de întretăiere a curbelor pentru concentrațiile respective de 0,1 mg și 0,05 mg ;

— meta-crezolul are cea mai mică absorbție dintre acești compuși.

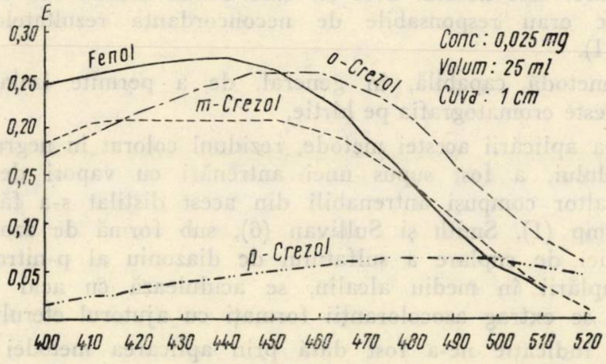


Fig. 2

Din fig. 1 se poate observa că numai p-crezolul a fost folosit în concentrația de 0,05 mg pentru un volum total de 25 ml. Într-o lucrare relativ recentă (4), am făcut afirmația că în metoda de obținere a nitrofenolilor, prezența p-crezolului din viscere nu interferează. Acum dovedim, în mod experimental, că nu cantitățile mari de p-crezol sînt cele care interferează, ci numai cantitățile aflate sub concentrația de 0,05 mg în volumul final al soluției de analizat (25 ml). Orice depășire a acestei concentrații are ca urmare o reacție negativă. Acest fapt se explică prin aceea că pentru nitrarea p-crezolului trebuie să existe un anumit raport optim între proporția acestuia și cea de acid azotic. La cantități mari de p-crezol, reacția de nitrare nu are loc, dovadă că soluția respectivă nu este colorată, dar nitrarea se produce în cazul cantităților mici de p-crezol, cînd acesta se găsește în prezența unui exces de agent nitrant. Putem spune că, în mod practic, interferența p-crezolului este neînsemnată la dozarea fenolilor prin această metodă.

Studiind comparativ curbele de absorbție a azocoloranților obținuți după cuplarea sulfatului de diazoniu a sulfanilamidei cu fenolul și crezolii și care sînt prezentate în fig. 2, s-a ajuns la următoarele constatări :

a) la l = 465 mμ (filtrul S_{47}) :

— orto-crezolul are o absorbție mai mare decît a fenolului, a meta- și para-crezolului ; aceasta înseamnă că o-crezolul este cel care interferează cel mai mult ;

b) la l = 417 mμ :

— fenolul are o absorbție mai mare decît a crezolilor ;

— la această lungime de undă, izomerii orto- și meta-crezol, la aceeași concentrație, au aceeași absorbție ;

c) la l = 500 mμ :

— orto-crezolul are o absorbție mai mare decît a izomerilor meta și para, ca și față de fenol care are o absorbție minimă ;

— meta- și p-crezolul, la aceeași concentrație, au aceeași absorbție.

Avînd în vedere că :

— meta- și p-crezolul au aceeași absorbție la 500 mμ ;

— orto- și meta-crezolul au aceeași absorbție la 417 mμ ;

— se poate prevedea, fapt care nu este imposibil, ca orto- şi p-crezolul să aibă o aceeaşi absorbţie în zona ultravioletului apropiat. Bineînţeles că aceste absorbţii corespund aceloraşi cantităţi de crezoli.

Prin urmare, este necesar a se şti care dintre crezoli sau o altă substanţă înrudită chimic erau responsabile de neconcordanţa rezultatelor obţinute la dozare (tabelul I).

Singura metodă capabilă, în general, de a permite izolarea compuşilor înrudiţi chimic este cromatografia pe hîrtie.

În vederea aplicării acestei metode, reziduul colorat în negru, obţinut după separarea fenolului, a fost supus unei antrenări cu vapori de apă. Izolarea fenolului şi a altor compuşi antrenabili din acest distilat s-a făcut după indicaţiile lui Crump (1), Smith şi Sullivan (6), sub formă de azocoloranţi, după aplicarea reacţiei de cuplare a sulfatului de diazoniu al p-nitroanilinei ; după desăvîrşirea cuplării în mediu alcalin, se acidulează cu acid clorhidric pînă la pH = 4 şi se extrag azocoloranţii formaţi cu ajutorul eterului etilic.

O primă indicaţie ne-a fost dată prin aplicarea metodei electroforetice, folosind ca electrolit atît acidul formic 2 N (pH = 1,7), cît şi soluţia tampon acid acetic-acetat de sodiu (pH = 3,6). Indiferent de locul de aplicare a picăturii soluţiei eterice (în zona polului pozitiv sau negativ), migrarea este aceeaşi. S-au putut pune în evidenţă două zone electroforetice.

Deoarece această metodă nu permite o separare a compuşilor chimic înrudiţi sau izomeri, am recurs la metoda cromatografiei pe hîrtie.

Rezultate bune am obţinut folosind, în tehnica ascendentă, benzenul ca fază mobilă nepolară şi hîrtia impregnată cu formamidă ca fază staţionară polară. Ca aparatură s-a folosit un cilindru de sticlă de 45 mm Ø şi banda de hîrtie Whatman MN 26, lată de 25 mm, perforată la o extremitate şi fixată de un cîrlig de sticlă înfipt într-un dop de plută, care în acelaşi timp închide cilindrul. Hîrtia este prealabil impregnată cu formamidă (soluţie 5% formamidă în acetonă). La o distanţă de 25 mm de capătul inferior al benzii se aduce soluţia de cercetat. În afara faptului că această aparatură simplă permite să se obţină o saturare a atmosferei într-un timp scurt, se obţine şi o migrare pe o distanţă de aproximativ 250 mm în decurs de 3,5 ore. Pentru evidenţierea spoturilor — slab colorate în galben —, se poate menţine banda de hîrtie în atmosferă de amoniac sau să se umecteze cu o soluţie 1% hidroxid de sodiu.

Operînd comparativ cu azocoloranţii provenind de la fenol şi crezoli, am putut pune în evidenţă, alături de fenol, şi prezenţa para- şi orto-crezolilor, acesta din urmă găsindu-se în cantitate mai mare faţă de izomerul para.

Deoarece spotul datorit fenolului are o formă eliptică, mai mult sau mai puţin alungită, valorile Rf au fost calculate pe baza frontului spoturilor faţă de frontul solventului.

Au fost obţinute următoarele valori Rf :

p-crezol	1,00 ;
o-crezol	0,94 ;
m-crezol	0,94 ;
fenol	0,85 (0,82—0,88).

Deşi orto- şi meta-crezolii au acelaşi Rf (0,94), deosebirea spoturilor s-a făcut pe baza coloraţiilor obţinute la developarea cu amoniac sau cu hidroxid de sodiu.

În rezumat :

— În cercetarea toxicologică a fenolului, în cazul cînd nu se obțin rezultate concordante prin aplicarea în paralel a două metode de dozare, este absolut necesar să se cerceteze și substanțe străine, sau înrudite chimic, responsabile de această neconcordanță.

— Pentru punerea în evidență a crezolilor, prezenți în fenolul tehnic, după transformarea lor în azocoloranți, o foarte bună metodă este cromatografia ascendentă pe hîrtie, folosind benzenul ca fază mobilă și formamida ca fază staționară.

— Neconcordanța rezultatelor obținute la dozările efectuate, în afara comportării diferite a fenolilor și crezolilor față de reactivii întrebuințați, ne lasă să întrevedem faptul că repartiția lor în diverse organe, ca și metabolismul lor sînt diferite.

BIBLIOGRAFIE

1. CRUMP G. B. — Die papierchromatographie Trennung und Identifierzierung einfache Phenole, *J. Chromatogr.*, 1963, nr. 10, p. 21—28.
2. IOANID N., BORŞ GH., POPA I., LORENŢ L. — O nouă metodă de dozare colorimetrică a fenolului aplicată comparativ într-un caz de otrăvire, *Farmacia (Buc.)*, 1956, nr. 4, p. 303—306.
3. IOANID N., BORŞ GH., POPA I., LORENŢ L. — Acțiunea putrefacției asupra fenolului, *Farmacia (Buc.)*, 1956, nr. 5, p. 436—439.
4. POPA I., STAN T., VOICU ANGELA, IOANID N. — Dozarea spectrofotometrică a fenolului prin intermediul orto- și para-nitrofenolilor, *Farmacia (Buc.)*, 1964, vol. 12, nr. 9, p. 559—564.
5. POPA I., VOICU ANGELA, STAN T., ARMĂŞESCU L., BORŞ GH., IOANID N. — Folosirea p-hidroxiazobenzensulfonamidei ca etalon pentru dozarea colorimetrică a fenolului în toxicologie, *Farmacia (Buc.)*, 1965, vol. 13, nr. 6, p. 357—360.
6. SMITH G. A. L., SULLIVAN P. J. — Determination of phenol, the cresols and guiacol by thin-layer chromatography, *Analyst*, 1964, vol. 89, nr. 1 058, p. 312—318.

Articol intrat în redacție la 15.II.1966.

Indicele de clasificare : 615.778.1—099:547.562.1.

RECTIFICARE

În revista Farmacia nr. 11/1966 a apărut lucrarea „Identificarea și dozarea arbutozidei din planta *Lathyrus clymenum L.* var. *articulatus*", la care numele unui autor a apărut greșit. Dăm mai jos numele autorilor acestui articol : E. Constantinescu, Doina Albulescu, Viorica Istudor.

RECENZIE

PULVER-ATLAS DER DROGEN DES DEUTSCHEN ARZNEIBUCHES (ATLASUL PULBERILOR DE DROGURI DIN FARMACOPEEA GERMANĂ)

W. Eschrich

216 p., Ed. Gustav Fischer, Stuttgart, 1966

În prezentul atlas sînt prezentate produsele vegetale cuprinse în Farmacopeea germană. Imaginile rezultă din prezentarea microscopică a drogurilor trecute prin sita V. În introducere sînt descrise metodele de obţinere a preparatelor microscopice şi formulele pentru prepararea reactivilor necesari. Lucrarea cuprinde 104 planşe. Pe contrapagină sînt date explicaţiile necesare ,prezentîndu-se caracteristicile cele mai importante ale produsului descris. Planşele prezintă părţile componente de drog, aşa cum se văd la microscop. Sînt examinate numai acele fragmente de droguri care sînt caracteristice şi mai des întîlnite. Unele fragmente sînt date în culori.

Metodele microscopice au un rol din ce în ce mai important în cadrul prescripţiilor farmacopeelor pentru analiza drogurilor. Determinarea microscopică a drogurilor vegetale în stare de pulbere reprezintă partea practică a examenului de stat al studenţilor în farmacie. De aceea trebuie să se stabilească dacă drogurile sînt identice cu cele introduse în farmacopeea germană şi dacă posedă puritatea cerută. Identificarea drogurilor presupune o experienţă practică sigură, pe care studentul trebuie să şi-o însuşească, fapt care face ca atlasul să constituie un mijloc ajutător pentru studiul individual al studenţilor şi pentru activitatea unităţilor care execută controlul produselor vegetale. De la început se menţionează că descrierea plantelor necunoscute şi determinarea lor poate fi executată mulţumitor numai cu metodele de cercetare clasice ale anatomiei plantelor.

Prezentarea grafică este excelentă, iar desenele sînt fidele şi executate cu maximă claritate.

Este o lucrare deosebit de interesantă care poate fi consultată cu folos de farmacişti şi studenţi.

V. Stănescu

FARMACIA
vol. XIV, nr. 12, anul 1966

Preparate pe bază de mucilagii şi geluri cu acţiune pe mucoase. Nota 1. Folosirea mucilagiilor ca vehicul pentru dispersarea substanţelor hidrosolubile

LUCREŢIA ISTRĂTESCU-GUŢI, N. POPOVICI, ANA-MARIA ZLATOVICI, C. POPESCU

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacie galenică, I.M.F., Bucureşti

Medicamentele otorinolaringologice folosite destul de frecvent în medicaţia curentă, deşi din punctul de vedere al preparării nu se deosebesc prea mult de alte forme farmaceutice, totuşi modul lor de aplicare şi proprietăţile substanţelor active folosite impun unele particularităţi.

La prepararea acestor soluţii, ca vehicul pentru substanţele active se foloseşte apa, alcoolul diluat, glicerina, uleiul vegetal (5) şi mai puţin derivaţii parafinici, care s-au dovedit a fi nocivi (3).

Pentru mărirea viscozităţii apei, se recomandă adăugarea de agenţi de îngroşare, ca : metilceluloza, mucilagiu de tragacanta, mucilagiu de alcool polivinilic, mucilagiu de alginat de sodiu (5,14) triton X_{100}, agenţi tensioactivi neionici ca Tween 20 şi 60 etc.

S-a observat că soluţiile apoase izotonice şi neutre, deşi prezintă o acţiune optimă, pot transporta infecţiile pînă la sinus, că soluţiile uleioase, care se absorb greu, inhibă mişcările ciliare şi pot favoriza apariţia de leziuni cauzate de alcool, glicerină, etilenglicol şi polietilenglicol (14). De asemenea, se ştie că glicerina, în cantitate peste 50%, produce o senzaţie de arsură pe suprafaţa mucoasei bucale.

Ţinînd seama de inconvenientele semnalate, ne-am propus studierea îmbunătăţirii preparatelor destinate a fi folosite în tratamentul otorinolaringologic, prin folosirea de mucilagii ca vehicule la incorporarea de substanţe active.

CERCETĂRI DE LABORATOR

Importanţa crescîndă, pe care macromoleculele semisintetice (metilceluloza, carboximetilceluloza sodică) şi sintetice (alcool polivinilic, polivinil-pirolidina) o prezintă în aplicaţiile terapeutice şi farmaceutice ne-a determinat să folosim ca vehicul mucilagiile obţinute din aceste substanţe.

Aceşti polimeri, solubili în apă şi unii solvenţi organici, dau soluţii a căror vîscozitate este dependentă de greutatea moleculară sau de valoarea numerică a gradului de polimerizare.

La prepararea mucilagiilor din acești polimeri, în literatură (11) se recomandă umectarea prealabilă cu etanol sau glicerină, mucilagiile respective obținîndu-se, astfel, într-un timp mai scurt.

În medicația otorinolaringologică, întrucît folosirea alcoolului sau glicerinei este contraindicată (10), pentru obținerea mucilagiilor respective am folosit ca vehicul numai soluția izotonică de clorură de sodiu, soluție ce exercită o acțiune favorabilă asupra mucoasei.

I. PREPARAREA MUCILAGIILOR

Pentru prepararea mucilagiilor am folosit: metilceluloză (MC) cu grad de polimerizare 400 (determinat în laborator după indicațiile F.R. VIII), carboximetilceluloză sodică (CMCNa), alcool polivinilic (AP) și polivinilpirolidonă (PVP).

Cu aceste substanțe s-au preparat mucilagii de concentrații diferite.

a) Prepararea mucilagiului de MC și CMCNa

MC sau CMCNa	0,50—1,50 g
Soluție izotonică NaCl	*q.s.* ad. 100 g.

Pulberea de metilceluloză sau de carboximetilceluloză sodică se îmbibă, timp de 30 de minute, cu 1/2 soluție fierbinte de clorură de sodiu 9‰, se adaugă restul de soluție, se agită puternic și se lasă la rece, timp de 24 de ore. Mucilagiile preparate astfel sînt omogene și de aspect sticlos.

b) Prepararea mucilagiului de AP și PVP

AP sau PVP	1—10 g
Soluție izotonică NaCl	*q.s.* ad 100 g.

Pulberea de alcool polivinilic sau de polivinil-pirolidonă se presară sub amestecare puternică, în soluția de clorură de sodiu 9‰ și se încălzește amestecul pe baie de apă, agitînd continuu, pînă cînd se obține o dispersie omogenă.

c) Reologia mucilagiilor

La mucilagiile astfel preparate s-au determinat — conform metodelor din F.R. VIII — pH, densitatea, tensiunea superficială și viscozitatea constante ce se pot urmări în tabelul I.

Tabelul I

Constantele fizico-chimice ale mucilagiilor de MC, CMC, AP, PVP

Nr. crt.	Felul substanței	Concentrația (%)	Constante fizico-chimice: pH	Densitatea	Tensiunea superioară (dyne/cm)	Viscozitatea (P)
1	MC	0,50	6,5	1,002	76,35	9,32
		1,00	6,5	1,005	78,59	43,36
		1,50	6,65	1,007	—	336,118
2	CMC	0,50	8,00	1,008	76,32	1,11
		1,00	8,10	1,010	72,90	2,52
		1,50	8,10	1,012	70,36	5,63
3	AP	1,00	6,00	0,002	87,35	1,284
		2,00	6,30	0,005	85,26	3,538
		3,00	6,35	0,008	80,70	8,070
		5,00	6,00	0,010	72,83	48,608
		10,00	6,40	0,022	88,33	251,24
4	PVP	5,00	5,20	0,014	73,54	1,082
		10,00	5,20	0,022	83,00	2,197

Analiza constantelor din tabelul I arată că mucilagiile de metilceluloză, alcool polivinilic și polivinilpirolidona au pH acid = 5,2—6,5, în timp ce mucilagiul de carboximetilceluloză are un pH alcalin.

Analizînd viscozitatea acestor mucilagii este vizibilă viscozitatea mare a mucilagiilor de metilceluloză față de celelalte mucilagii.

Viscozitatea mucilagiului de MC 0,50% (9,32) este asemănătoare viscozității mucilagiilor de AP 3% (8,07) și PVP ; chiar în concentrații de 10% dă mucilagii cu o viscozitate foarte scăzută.

Între concentrația mucilagiilor și tensiunea superficială a acestora nu este un raport direct, tensiunea superficială variind în funcție de alți factori.

Pentru a preciza, la aceste mucilagii, concentrația cea mai favorabilă folosirii lor ca vehicul în locul soluțiilor apoase sau uleioase, am ținut seama de valoarea tensiunii superficiale, în sensul ca aceasta să fie apropiată de a apei.

Raportînd, deci, concentrațiile experimentale la valoarea tensiunii superficiale și viscozității, se poate constata că concentrația favorabilă pentru folosirea mucilagiilor respective ca vehicul la dispersarea substanțelor active sînt :

— 0,50% pentru mucilagiul de metilceluloză ;
— 1% pentru mucilagiul de carboximetilceluloză sodică ;
— 5% pentru mucilagiile de alcool polivinilic și de polivinilpirolidină.

Aceste mucilagii, păstrate la rece, timp de 30 de zile, prezintă unele modificări, ce se pot urmări în tabelul II.

Tabelul II

Natura mucilagiului	Aspect		Constante fizico-chimice					
			pH		Tensiune superficială		Viscozitatea	
	La preparare	După 30 de zile	La preparare	După 30 de zile	La preparare	După 30 de zile	La preparare	După 30 de zile
MC 0,50%	Limpede	Limpede	6,5	5,0	76,35	76,35	9,32	8,10
CMC Na 1%	,,	—	8,1	7,2	72,9	72,9	2,52	2,52
AP 5%	,,	—	6,0	5,1	72,83	72,83	48,6	34,6
PVP 5%	,,	—	5,2	5,2	73,54	73,54	1,08	0,92

Din datele obținute se observă că :

— pH mucilagiului de MC, AP, devin mai acide, în timp ce pH mucilagiului de CMCNa devine neutru, iar al PVP rămîne neschimbat ;

— tensiunea superficială rămîne neschimbată, iar viscozitatea mucilagiului scade ;

— scăderea pH și viscozității antrenează schimbări în aspectul mucilagiului de CMCNa, AP și PVP, schimbări care nu apar în cazul mucilagiului de MC.

II. DISPERSAREA ÎN MUCILAGII A UNOR SUBSTANȚE HIDROSOLUBILE

În medicația otorinolaringologică se asociază substanțe destul de diferite, care, uneori, prezintă nu numai inconvenientul insolubilității, ci și pe cel al unor reacții, care trebuie evitate. Pe de altă parte, între macromolecule și substanțele chimice pot apărea interreacții. Astfel, interreacția dintre unele macromolecule și anestezici locali (6, 7, 8), între macromolecule și hormoni steroizi, barbiturice, penicilină, salicilați și sulfamide (4, 15) prezintă un interes deosebit farmacologic, deoarece, aproape în toate cazurile, s-a determinat o mărire a durabilității și intensității activității substanțelor (1, 2).

Numeroase cercetări (11, 12, 13, 14) au studiat comportarea mucilagiilor de MC și AP față de o serie de substanțe. Astfel se știe că mucilagiul de MC este incompatibil cu fenoli, soluții concentrate de săruri, substanțe cu reacție acidă, substanțe oxidante, tanin (16) și iod (11). Mucilagiul de AP este sensibil la alcali diluați și concentrați, acizi, săruri, în special borax și acid boric, apoi carbonat, sulfat și substanțe tanante (11).

În terapia otorinolaringologică, se întîlnesc, frecvent, substanțe hidrosolubile, a căror incorporare în mucilagiile menționate nu a fost studiată.

Pentru a urmări în ce măsură aceste substanțe prezintă sau nu reacție cu mucilagiile luate în studiu, am dispersat, prin simplă agitare, 26 de substanțe hidrosolubile. Dispersarea substanțelor experimentale s-a făcut în concentrații de 1%.

Dintre substanțele cercetate, acidul acetic, acidul lactic, argintul coloidal, cloramina, clorhidratul de amilocaină, clorhidratul de efedrină, carbonatul acid de sodiu, pirivina, sulfatul de magneziu, tetraboratul de sodiu, ureea, s-au dispersat fără dificultăți în toate mucilagiile studiate.

Celelalte substanțe au prezentat diferite reacții față de aceste mucilagii, aspecte care sînt cuprinse în tabelul III.

Din datele cuprinse în acest tabel se constată că:

— Mucilagiul de metilceluloză și mai ales mucilagiul de polivinilpirolidină prezintă o mai mare stabilitate de încorporare a diferitelor substanțe, spre deosebire de mucilagiile de carboximetilceluloză sodică și alcool polivinilic, a căror stabilitate este puternic influențată de majoritatea substanțelor.

Tabelul III

Nr. crt.	Substanța activă	Natura mucilagiilor			
		MC	CMC	AP	PVP
1	Acid boric	+	+	Sinereză	+
2	Acid tanic	Precipitat voluminos	+	Aglomerare	Precipitat f. fin
3	Adrenalină	+	Colorație	+	+
4	Alaun	+	Floculare	+	+
5	Amoniu fluorat	+	+	Aglomerare	+
6	Argint nitric	Colorație roșie	Sinereză—colorație	Colorație roz	Colorație brună
7	Aureociclină	+	Floculare	+	+
8	Dihidrostreptomicină	+	Floculare	Floculare	+
9	Fenol	Sinereză	+	+	+
10	Ihtiol	Sinereză	Sinereză	Sinereză	+
11	Iod + iodură de potasiu	Gelificare	Precipitat fin	Gelificare și schimbarea culorii	+
12	Penicilină	+	Floculare	+	+
13	Perborat de sodiu	+	+	Gelificare	+
14	Rezorcină	Floculare	+	Sinereză—gelificare	Colorație
15	Streptomicină	+	Floculare	Floculare	

— Mucilagiul de metilceluloză este incompatibil cu acidul tanic, fenolul, ihtiolul, iodul, rezorcina și nitratul de argint.

— Mucilagiul de carboximetilceluloză este incompatibil cu adrenalina, antibioticele, ihtiolul, iodul, nitratul de argint.

Între substanțele care reacționează cu mucilagiul de alcool polivinilic se numără acidul boric și perboratul de sodiu, acidul tanic, fluorura de amoniu, ihtiolul, nitratul de argint, rezorcina și antibioticele.

În cazul mucilagiului de polivinilpirolidină se remarcă un număr foarte redus de reacții (acid tanic, nitrat de argint și resorcină).

Fenomenele de sinereză-gelificare se observă foarte frecvent, în cazul mucilagiului de metilceluloză și al mucilagiului de alcool polivinilic, mucilagii care se caracterizează printr-o viscozitate mult mai mare decît față de celelalte mucilagii.

Incompatibilitatea mucilagiului de alcool polivinilic cu acidul boric și perboratul de sodiu (sinergie-gelificare), incompatibilitate care nu se formează în cazul tetraboratului de sodiu, ar putea fi puse pe seama anionului BO_3^-, anion comun atît acidului boric (BO_3H), cît și perboratului.

III. DIFUZIUNEA SUBSTANȚELOR HIDROSOLUBILE DIN MUCILAGII

În continuare, pentru a putea stabili care dintre mucilagiile studiate prezintă avantaje ca înlocuitor al vehiculului apos sau uleios, la prepararea medicamentelor folosite în terapia otorinolaringologică, am considerat necesar să urmărim *in vitro* timpul de difuziune a unora din substanțele dispersate, comparativ cu difuziunea lor din apă sau soluții uleioase (emulsii A/U).

PRINCIPIUL ȘI TEHNICA DE LUCRU

Principiul acestei metode a constat în măsurarea timpului de cînd începe și pînă cînd se termină difuziunea substanței din soluția de experimentat, printr-o membrană de dializă (celofan), într-o soluție de reactiv. Pentru aceasta, într-un tub de 8 cm lungime și 1,7 cm lățime, terminat la un capăt cu o membrană de dializă (celofan), s-au introdus 2 ml din soluția de experimentat. Tubul cu soluția pe care o conține se introduce în alt vas de cca. 20 ml capacitate, în care se află soluția de reactiv, în așa fel încît tubul de dializă să intre numai 1 mm în soluția de reactiv.

Rezultatele acestor determinări sînt cuprinse în tabelul IV.

Tabelul IV

Nr. crt.	Natura substanței	Reactivul folosit	Timpul de difuziune (în minute) din:					
			Apă	MC	CMC	AP	PVP	Em A/U
1	Acid lactic	$FeCl_3$ 1% 3p + fenol 3% 7p	1—2	2—4	2—20	1—15	4—25	După 24 de ore
2	Antipirină	$FeCl_3$ 1%	1—10	1—15	5—45	2—25	3—30	1—15
3	Aureociclină	Alcool 9p + $FeCl_3$ 1p	1—2	1—10	—	1—8	3—10	—
4	Clortetraciclină	$FeCl_3$ 1%	1—10	1—10	—	1—8	3—10	—
5	Efedrină HCl	$AgNO_3$ 0,1% + HNO_3 1%	1—6	5—12	—2	2—10	2—13	2—
6	Fenol	$FeCl_3$ 1%	1—5	—	13—38	26—120	20—35	60—30
7	Rezorcină	$FeCl_3$ 1%	3—10	—	3—20	—	—	3—12
8	Stovaină	$AgNO_3$ 0,1% + NHO_3 1%	—1	4—	1—4	2—8	4—8	—

Din datele obținute, se poate constata că difuziunea substanțelor din mucilagii este condiționată de natura substanței și că, în general, mucilagiile cedează mai lent substanțele incorporate. Din mucilagiul de metilceluloză difuziunea substanțelor diferă puțin de difuziunea acestora din apă, iar din mucilagiul de carboximetilceluloză sodică difuziunea se face mult mai lent, cu excepția sărurilor de alcaloizi, cînd difuziunea este mai rapidă decît în apă.

Mucilagiul de alcool polivinilic și de polivinilpirolidină sînt cele care cedează cel mai lent substanțele incorporate.

În ceea ce privește difuziunea substanțelor dispersate sub formă de emulsie A/U, se poate constata că aceasta se face foarte greu sau aproape de loc.

CONCLUZII

1. Mucilagiile de metilceluloză 0,50%, de carboximetilceluloză 1%, de alcool polivinilic 5% și de polivinilpirolidină 5%, preparate cu soluție izotonică de clorură de sodiu, au tensiunea superficială cuprinsă între 73 și 76 dyne/cm se pot folosi ca vehicul pentru dispersarea substanțelor prescrise în terapia otorinolaringologică.

2. Stabilitatea acestor mucilagii timp de 30 de zile, pe baza determinărilor constantelor fizico-chimice, s-a dovedit bună.

3. Mucilagiul de metilceluloză și mai ales cel de polivinilpirolidină prezintă o mai mare stabilitate la dispersarea unor substanțe hidrosolubile, spre deosebire de mucilagiile de carboximetilceluloză și alcool polivinilic, a căror stabilitate este puternic influențată de majoritatea substanțelor.

4. Viteza de cedare a substanțelor active dispersate în mucilagii este mult mai lentă din mucilagii, decît din soluții apoase.

BIBLIOGRAFIE

1. BAHAL C. K., KOSTENBANDER B. H. — *J. pharm. Sci.*, 1964, vol. 53, p. 1027.
2. BOTRÉ C., RICCIERI M. F. — *J. pharm. Sci.*, 1963, nr. 10, p. 1 011.
3. DUMITRESCU E. — *Farmacia (Buc.)*, 1957, nr. 3, p. 256.
4. EICHMENN M. L., GUTTMANN D. E., WINKLER J., GUTH G. P., — *J. pharm. Sci.*, 1962, vol. 51, p. 66.
5. FRANKE J. — The Art of Compoding, ed. a IX-a, Londra, 1957, p. 252 ; 304—305.
6. KENNON L., HIGUGHI T. — *J. pharm. Sci.*, 1954, vol. 43, p. 393 ; 398.
7. KENNON L., HIGUGHI T. — *J. pharm. Sci.*, 1956, vol. 41, p. 157.
8. KENNON L., HIGUGHI T. — *J. pharm. Sci.*, 1957, vol. 46, p. 21.
9. MONTÉ-BOVI J. A., SCIARRA J. J., LYNCH V. P. — *J. pharm. Sci.*, 1964, nr. 10, p. 1 278.
10. MIRIMANOFF A. — *Il Farmaco*, 1962, nr. 9, p. 498—99.
11. MUNZEL K., SCHULTZ J., BÜCKI O. — Galenisches Prakticum, Ed. M.B.H., Stuttgart, 1959, p. 308—14.
12. NAKOSHIMA Y. J., MILLER O. H. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1955, nr. 16, p. 496.
13. NODZU R., FORIGATI H., INOHAWA S. — *C. A.*, 1952, nr. 46, p. 9 380 a.
14. STANCIU N., MĂRĂȘOIU GH., CRUCEANU I. — Probleme de practica farmaceutică, Ed. medicală, București, 1964, p. 193—194.
15. WOHLER F., SPECKMANN L. — *Arznneimittel.-Forsch.*, 1960, nr. 10, p. 859.
16. *** — Farmacopeea română, ed. a VIII-a.

Articol intrat în redacție la 3.V.1966.

Indicele de clasificare : 615.415.5.

FARMACIA
vol. XIV, nr. 12, anul 1966

Contribuţii la studiul unor heterocicli. VII. Derivaţi tiazolici 2,4-disubstituiţi, cu eventuală acţiune biologică*

I. SIMITI, H. DEMIAN

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie organică al Facultăţii de farmacie, Cluj

În lucrări anterioare ne-am ocupat de obţinerea unor 4-clor-metil-tiazoli (1, 2), precum şi de introducerea grupării formil prin intermediul reacţiei Sommelet.

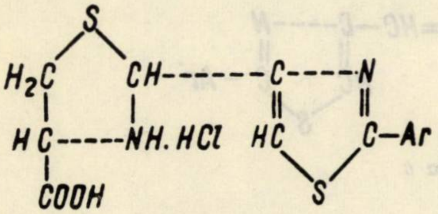
Adoptînd ipoteza lui Cavallini (3), după care multe substanţe cu activitate biologică sînt constituite din două părţi, „molecula suport" şi „radicalul activ", am preparat o serie de substanţe în care molecula suport a fost 2-Ar-tiazolul, iar în poziţia 4 a acestuia am grefat diferiţi radicali activi ca:

$$-CH_2-\underset{\substack{|\\ NH_2}}{CH}-COOH \text{ (4) } -CH_2-CO-COOH, \ -CH_2-CS-COOH \text{ (5) etc.}$$

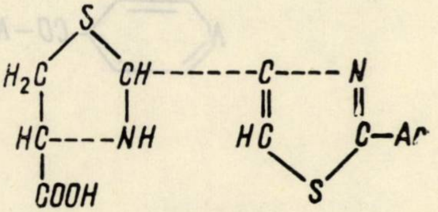
În lucrarea de faţă, pe baza aceleiaşi ipoteze, am încercat obţinerea unor noi grupe de substanţe prin intermediul 2-Ar-4-formil-tiazolului, păstrînd deci ca moleculă suport 2-Ar-tiazolul şi introducînd în poziţia 4 diverşi radicali consideraţi ca activi.

Diversele reacţii urmărite au fost efectuate şi cu scopul de a întregi comportarea chimică a acestor aldehide.

Ştiut fiind că inelul tiazolidinic se întîlneşte în molecula penicilinei, iar în ultimul timp în molecula unor substanţe antimutagene şi protectoare faţă de radiaţii ionizante (6), am condensat aldehidele noastre cu L-cisteina, clorhidratul ei, precum şi cu L-cisteinatul de etil, în vederea obţinerii de compuşi cu astfel de activitate (formula 1, 2 şi 3).



Formula 1

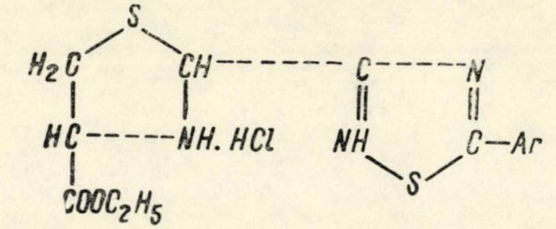


Formula 2

---

* Comunicare prezentată la Sesiunea ştiinţifică, I.M.F. Cluj, decembrie 1965.

De remarcat este faptul că atît tiadiazolidinele obținute, cît și clorhidrații lor prin tratare cu clorură ferică nu dau reacția de culoare caracteristică



$Ar = a. -C_6H_5$

$b. -m-C_6H_4-CH_3$

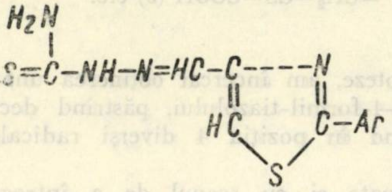
$c. -p-C_6H_4-CH_3$

Formula 3

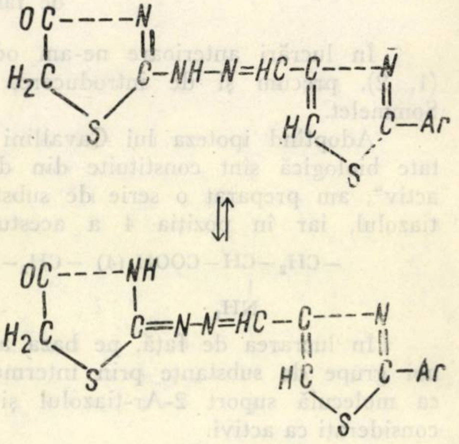
grupării –SH. Clorhidrații însă, chiar prin ușoară fierbere în soluție apoasă, dau această colorație, ceea ce indică ușoara hidroliză a ciclului tiazolidinic.

Interesul crescut din ultimii ani față de tiosemicarbazone, precum și față de produșii de condensare ai acestora cu acidul monocloracetic ne-a determinat să obținem și acești compuși :

Așa cum se poate observa, compușii V, denumiți de P. Chabrier hidrazotiazolinone (7 și 7 bis), pot fi considerați ca derivați ai 4-tiazolinonei sau ai 2,4-tiazolidindionei. Tiosemicarbazonele se diferențiază de hidrazotiazolinonele corespunzătoare prin faptul că prin fierbere în mediu alcalin cu acetat de plumb se desulfurează.

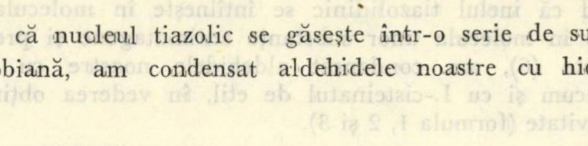


Formula 4



Formula 5

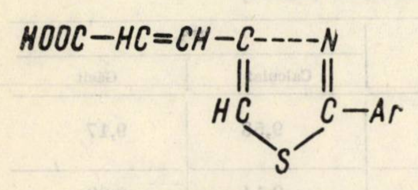
Știut fiind că nucleul tiazolic se găsește într-o serie de substanțe cu activitate antimicrobiană, am condensat aldehidele noastre cu hidrazida acidului izonicotinic :



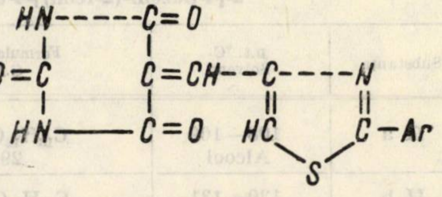
Formula 6

În continuare, bazîndu-ne pe faptul că acidul 4-difenil-acrilic (8 și 8 bis) are o activitate antiinflamatoare, iar produșii de condensare ai unor aldehide

heterociclice cu acidul barbituric au o evidentă activitate farmacologică caracteristică (9), am preparat acizii acrilici VII precum şi compuşii VIII :



Formula 7



Formula 8

Aceste reacţii constau în condensarea componentei carbonilice cu substanţele cu metilen activ şi ilustrează analogia evidentă dintre 2-Ar-4-formil-tiazoli şi aldehidele aromatice.

Cercetările biologice asupra compuşilor obţinuţi sînt în curs de efectuare.

PARTEA EXPERIMENTALĂ *

Clorhidratul de 2-[4-tiazolil-(2-fenil)]-4-carboxi-tiazolidină (Ia)

a) 0,5 g 2-fenil-4-formil-tiazol şi 0,42 g clorhidrat de L-cisteină se dizolvă în 3 ml alcool metilic. Se fierbe pe baia de apă 10—15 minute. Prin răcire depune clorhidratul Ia, de culoare albă. Pentru o precipitare completă, se adaugă eter etilic anhidru. Clorhidratul se poate purifica prin resolvire în metanol, adăugarea cîtorva picături de alcool etilic saturat cu acid clorhidric şi apoi se reprecipită cu eter etilic anhidru.

b) 0,2 g IIa se dizolvă în cîţiva mililitri de alcool etilic absolut, se acidulează cu o soluţie alcoolică saturată cu acid clorhidric şi se precipită cu eter etilic anhidru. Se obţine Ia.

Tabelul 1

Clorhidratul de 2-[4-tiazolil-(2-fenil)] -4-carboxi-tiazolidină (Ia—c)

Substanţa	p.t. °C	Formula brută G.M.	N%	
			Calculat	Găsit
Ia	139—140	$C_{13}H_{13}O_2N_2S_2Cl$ 328,84	8,51	8,28
Ib	146—147	$C_{14}H_{15}O_2N_2S_2Cl$ 342,87	8,18	7,82
Ic	151—152	$C_{14}H_{15}O_2N_2S_2Cl$ 342,87	8,18	8,06

2-[4-tiazolil-(2-fenil)]-4-carboxi-tiazolidină (IIa)

a) 2 g 2-fenil-4-formil-tiazol şi 1,20 g L-cisteină se tratează cu 5 ml apă, 1 ml acid acetic glacial şi 15 ml alcool. Se agită pînă ce totul trece în soluţie. Prin agitare în continuare (aproximativ o oră), depune o substanţă gălbuie, IIa. Se recristalizează din alcool.

b) 0,2 g Ia se dizolvă în apă, se adaugă picătură cu picătură amoniac pînă la pH = 6—7, cînd depune o substanţă gălbuie, care după recristalizare din alcool are acelaşi punct de topire ca IIa, preparat după metoda indicată mai sus.

---

* Substanţele corespunzătoare lui *b* şi *c* au fost obţinute pe aceeaşi cale.

Tabelul II

2-[4-tiazolil-(2-fenil)]-4-carboxi-tiazolidină (IIa—e)

Substanța	p.t. °C Solvent	Formula brută G.M.	N%	
			Calculat	Găsit
II a	108—109 Alcool	$C_{13}H_{12}O_2N_2S_2$ 292,38	9,58	9,17
II b	130—131 Alcool	$C_{14}H_{14}O_2N_2S_2$ 306,41	9,14	8,93
II c	128 Alcool	$C_{14}H_{14}O_2N_2S_2$ 306,41	9,14	9,01

Clorhidratul de 2-[4-tiazolil-(2-fenil)]-4-carbotoxitiazolidină (IIIa)

0,5 g 2-fenil-4-formil-tiazol și 0,5 g clorhidrat de l-cisteinat de etil se dizolvă în 3 ml alcool metilic. Se fierbe pe baia de apă 10—15 minute, apoi se precipită cu eter etilic anhidru. Pentru purificare, se dizolvă clorhidratul în alcool metilic, se adaugă cîteva picături de alcool etilic saturat cu acid clorhidric și apoi se reprecipită cu eter etilic anhidru.

Tabelul III

Clorhidratul de 2-[4-tiazolil-2-fenil)]-4-carbotoxitiazolidină (IIIa—c)

Substanța	p.t. °C	Formula brută G.M.	N%	
			Calculat	Găsit
III a	146—147	$C_{15}H_{17}O_2N_2S_2Cl$ 356,89	7,85	7,70
III b	114—115	$C_{16}H_{19}O_2N_2S_2Cl$ 370,90	7,55	7,51
III c	142—143	$C_{16}H_{19}O_2N_2S_2Cl$ 370,90	7,55	7,44

Tiosemicarbazona 2-fenil-4-formil-tiazolului (IVa)

0,4 g 2-fenil-4-formil-tiazolul se dizolvă în cantitatea minimă de alcool, se amestecă cu o soluție de 0,19 g tiosemicarbazidă solvată la cald în cantitatea minimă de apă și se fierbe pe baia de apă timp de 30 de minute. Prin răcire, depune tiosemicarbazona corespunzătoare. Se recristalizează din alcool.

Tabelul IV

Tiosemicarbazona 2-fenil-4-formil-tiazol (IV a—c)

Substanța	p.t. °C Solvent	Formula brută G.M.	N%	
			Calculat	Găsit
IV a	221—222 Alcool	$C_{11}H_{10}N_4S_2$ 262,36	21,35	21,14
IV b	223—224 Alcool	$C_{12}H_{12}N_4S_2$ 276,90	20,27	20,31
IV c	235—236 Alcool	$C_{12}H_{12}N_4S_2$ 276,90	20,27	20,39

Hidrazotiazolinona (Va)

0,3 g tiosemicarbazonă IVa și 0,12 g acid monocloracetic se dizolvă în 50 ml alcool. Se fierbe pe baia de apă timp de 2—3 ore. Prin răcire, depune Va. Se recristalizează din alcool.

Tabelul V

Hidrazotiazolinone (Va—c)

Substanța	p.t. °C Solvent	Formula brută G.M.	N% Calculat	N% Găsit
V a	239—240 Alcool	$C_{13}H_{10}ON_4S_2$ 302,38	18,52	18,12
V b	221 Alcool	$C_{14}H_{12}ON_4S_2$ 316,41	17,70	17,87
V c	234—235 Alcool	$C_{14}H_{12}ON_4S_2$ 316,41	17,70	17,35

Izonicotinoil-hidrazona 2-fenil-4-formil-tiazolului (VIa)

0,5 g 2-fenil-4-formil-tiazol și 0,07 g hidrazidă a acidului izonicotinic se dizolvă în 10 ml alcool. Se fierbe pe baia de apă 10—15 minute. Prin răcire, depune substanța VIa. Se recristalizează din alcool.

Tabelul VI

Izonicotinoil-hidrazona 2-fenil-4-formil tiazolului (VIa—c)

Substanța	p.t. °C Solvent	Formula brută G.M.	N% Calculat	N% Găsit
VI a	208—209 Alcool	$C_{15}H_{12}ON_4S$ 296,35	18,90	18,48
VI b	209—210 Alcool	$C_{15}H_{14}ON_4S$ 310,38	18,05	18,19
VI c	205 Alcool	$C_{16}H_{14}ON_4S$ 310,89	18,05	17,86

Acidul β-4-tiazolil-(2-fenil)-acrilic (VIIa)

0,4 g 2-fenil-4-formil-tiazol și 0,2 g acid malonic se tratează cu 5 ml piridină și 0,5 ml piperidină. Soluția se încălzește pe baia de apă timp de 3 ore. Se toarnă pe apă, se filtrează de impurități și se precipită cu acidul clorhidric concentrat, cînd depune acidul corespunzător, VIIa. Se recristalizează din alcool apos.

Tabelul VII

Acidul β-4-tiazolil-(2-fenil)-acrilic (VIIa—c)

Substanța	p.t. °C Solvent	Formula brută G.M.	N% Calculat	N% Găsit
VII a	191—192 Alcool apos	$C_{12}H_9O_2NS$ 231,27	6,05	6,48
VII b	179—180 Alcool apos	$C_{13}H_{11}O_2NS$ 245,30	5,71	5,85
VII c	203—204 Alcool apos	$C_{13}H_{11}O_2NS$ 245,30	5,71	6,10

[(2-fenil)-4-tiazolil]-metin-5-barbituril (VIIIa)

0,5 g 2-fenil-4-formil-tiazol și 0,3 g acid barbituric se dizolvă în 60 ml alcool. Se fierbe pe baia de apă 30 de minute. Prin răcire depune VIIIa. Se recristalizează din alcool.

Tabelul VIII

[(2-fenil)-4-tiazolil]-metin-5-barbituril (VIIIa—e)

Substanța	p.t. °C	Formula brută G.M.	N%	
			Calculat	Găsit
VIII a	>270° Alcool	$C_{14}H_9O_3N_3S$ 299,31	14,38	13,92
VIII b	261 Alcool	$C_{15}H_{11}O_3N_3S$ 313,34	13,41	13,35
VIII c	>270 Alcool	$C_{15}H_{11}O_3N_3S$ 313,34	13,41	13,01

BIBLIOGRAFIE

1. SILBERG AL., SIMITI I., MANTSCH H. — *Chem. Ber.*, 1961, vol. 94, p. 2 887.
2. SIMITI I., FARKAS M., SILBERG S. — *Chem. Ber.*, 1962, vol. 95, p. 2 672.
3. CAVALLINI G. și colab. — *G. Mal. infett.*, 1961, nr. 13, p. 255.
4. SILBERG AL., SIMITI I., MANTSCHI H. — *Stud. Cercet. chim. (Cluj)*, 1961, vol. 12, p. 315.
5. SIMITI I., SILBERG SIMONA — *Rev. Roum. Chim.* (sub tipar).
6. RIEMSCHNEIDER R., HOYER G. A. — *Z. Naturforsch.*, 1962, nr. 17, p. 765 ; *Ref. Jurn. Him. (Seria organică)*, 1964, nr. 12, p. 94.
7. CHABRIER P., PALLU L. — *C. Rend.*, 1945, nr. 220, p. 363.

7 bis. CHABRIER P., CATTELAIN E. — *Bull. Soc. Chim. franç.*, 1950, nr. 17, p. 48.

8. CAVALLINI G. și colab. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, nr. 79, p. 3 514.

8 bis. MILLA E., GAMMELLI E. — *Farmaco, Ed. sci.*, 1959, nr. 14, p. 714.

9. DEZELICI M., BOBAREVICI B. — *Croat. Chem. acta*, 1962, nr. 34, p. 71 ; Ref. : *Jurn. Him. (Seria organică)*, 1963, nr. 5, p. 245.

Articol intrat în redacție la 1.VIII.1966.

Indicele de clasificare : 615—012:547.789.

RÉSUMÉ

I. Simiti, H. Demian — CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE CERTAINS HÉTÉROCYCLES. VII. DÉRIVÉS THIASOLIQUES 2,4-DISUBSTITUÉS, AVEC UNE ÉVENTUELLE ACTION BIOLOGIQUE

Le travail porte sur l'étude de la condensation des 2-aryl-4-formyl-thiasols avec la L-cystéine ou avec la thiasémicarboside (réaction suivie par la cyclisation avec l'acide monochlor-acétique), ainsi que de la condensation avec l'hydraside de l'acide isonicotinique, avec l'acide malonique et avec l'acide barbiturique.

Ces condensations ont été effectuées dans le but de compléter l'étude du comportement des aldéhydes de la série du 2-aryl-4-formyl-thiasol et en vue d'obtenir des composés biologiquement actifs.

ZUSAMMENFASSUNG

I. Simiti, H. Demian — ZUR UNTERSUCHUNG EINIGER HETEROZYKLEN. VII. 2,4-BISUBSTITUIERTE THIAZODERIVATE MIT EVENTUELLER BIOLOGISCHER WIRKUNG

Der Aufsatz behandelt die Kondensation von 2-Aryl-4-Formyl-Thiazolen mit L-Zystein oder mit Thiosemikarbazid (eine Reaktion gefolgt von Zyklisierung mit Monochloressigsäure), die Kondensation mit Isonikotinsäurehydrazid, mit Malon- und Barbitursäure.

Diese Kondensationen wurden durchgeführt als Ergänzung zur Untersuchung des Verhaltens der Aldehyde aus der Reihe der 2-Aryl-4-Formyl-Thiazole und zum Zwecke der Erzielung biologisch aktiver Verbindungen.

SUMMARY

I. Simiti, H. Demian — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS. VII. 2,4-DI-SUBSTITUTED THIAZOL DERIVATIVES WITH POSSIBLE BIOLOGICAL ACTION

In the present study is investigated the condensation of 2-aryl-4-formyl-thiazols with L-cystein or with thiosemicarbazone. This reaction is followed by cyclization with mono-chlore-acetic acid. Also the condensation with iso-nicotinic acid hydrazide, with malonic acid and with barbituric acid.

These condensations have carried out with the aim to complete the study of aldehyde behaviour from the series of 2-aryl-4-formyl-thiazol as well as for the obtention of compounds with biological activity.

РЕЗЮМЕ

И. Симити, Г. Демиан. — К ВОРОСУ НЕКОТОРЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ. СООБЩЕНИЕ VII. ТИАЗОЛОВЫЕ 24 - ДВАЖДЫЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ОБЛАДАЮЩИЕ БИОЛОГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Авторы исследовали конденсирование 2-арил-4-формилтиазолов при помощи L-циистеина или же при помощи тиосемикарбазидов (рекация с последующей циклизацией с монохлоруксусной кислотой), конденсирование с применением гидразида изоникотиновой кислоты, малоновой кислоты и барбитуровой кислоты.

Эти конденсирования были осуществлены для завершения исследований по вопросу действия альдегидов ряда 2-арил-4-формилдиазола и для получения производных, обладающих возможным биологическим действием.

RECENZIE

REZEPTFORMELN FÜR DIE VETERINÄRMEDIZIN (FORMULE DE RECEPTURĂ PENTRU MEDICINA VETERINARĂ)

H. Bentz, H. Klaus, J. Richter, P. Münchow

172 p., Ed. Gustav Fischer, Jena, 1965

Lucrarea a fost alcătuită de autori la cererea Consiliului pentru agricultură din Republica Democrată Germană.

Materialul cuprinde o culegere de rețete destinată să ușureze practica medicilor veterinari.

În introducere sînt arătate scopurile lucrării și se dau explicații asupra consultării materialului. În continuare, sînt prezentate formulele clasificate după indicațiile terapeutice. Fiecare rețetă are un titlu, modul de administrare și indicații în legătură cu forma farmaceutică care urmează să se prepare.

Urmează un tabel privind dozele maxime și dozele uzuale pentru animale, un tabel referitor la denumirile comune și sinonimele substanțelor medicamentoase întîlnite în cuprinsul formularului. De asemenea, este prezentat un tabel care cuprinde substanțele antiseptice și indicații de folosire în medicina veterinară, ca și unii agenți de dezinfecție și curățire utilizați în procesul de exploatare al laptelui.

Formularul de rețete pentru medicina veterinară al editurii G. Fischer are o prezentare grafică atrăgătoare, care ușurează, în același timp, consultarea. Lucrarea este deosebit de utilă pentru medicii veterinari, studenți la medicina veterinară, farmacologi, dar poate constitui, totodată, un îndreptar prețios pentru activitatea unităților farmaceutice care prepară medicamente pentru uz veterinar.

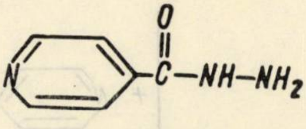
V. Stănescu

FARMACIA
vol. XIV, nr. 12, anul 1966

Contribuţii la studiul analitic al hidrazidei acidului izonicotinic: o nouă metodă pentru dozarea sa absorbţiometrică *

N. TEODORESCU, ELENA BEBEŞEL

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie analitică şi controlul medicamentelor, Facultatea de farmacie, Bucureşti



Sintetizată în anul 1912 de către Meyer şi Mally, hidrazida acidului izonicotinic capătă importanţă terapeutică de-abia cu 40 de ani mai tîrziu, cînd sînt cunoscute remarcabilele sale proprietăţi antituberculoase.

Această substanţă prezintă o acţiune bacteriostatică şi bactericidă asupra bacilului Koch, are o toxicitate redusă faţă de organismul uman şi de aceea se foloseşte în toate formele de tuberculoză, asociată cu alte medicamente, cum sînt spre exemplu: streptomicina şi acidul p-aminosalicilic.

Se prezintă sub formă de pulbere cristalină, incoloră, solubilă în apă, mai ales la cald. În ţara noastră se administrează sub formă de comprimate şi soluţie injectabilă.

Dată fiind folosirea sa curentă în scopuri terapeutice, s-au instituit numeroase metode pentru a se executa controlul acestui produs.

Metodele de determinare cantitativă se pot clasifica în metode chimice (gravimetria, volumetria, gazvolumetria) (1—23) şi metode fizicochimice (polarografia, colorimetria, spectrofotometria, potenţiometria, cromatografia, polarimetria) (24—36).

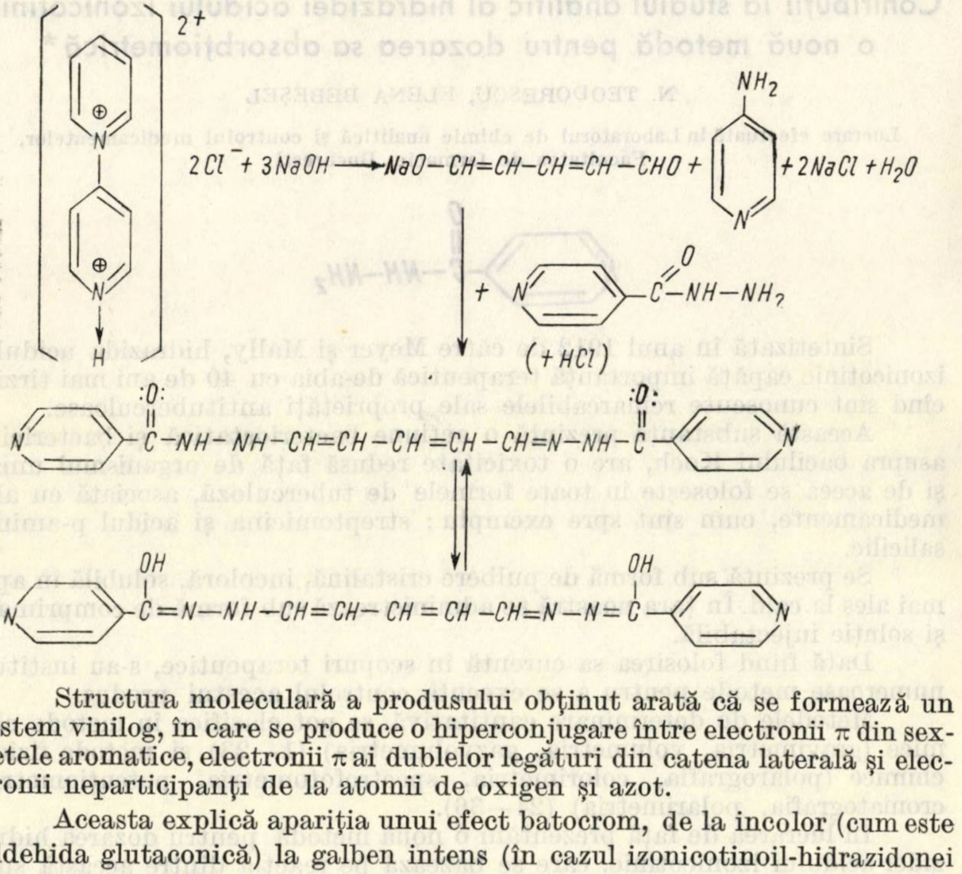
În lucrarea de faţă prezentăm o nouă metodă pentru dozarea hidrazidei acidului izonicotinic, care se bazează pe reacţia dintre această substanţă şi aldehida glutaconică; la concentraţiile la care s-a făcut determinarea se obţine o combinaţie solubilă de culoare galbenă, a cărei structură chimică corespunde unei hidrazidone.

Literatura de specialitate indică aldehida glutaconică drept reactiv pentru substanţele cu funcţia —NH_2 liberă (37). În cercetări anterioare

* Comunicare făcută la a XIII-a Conferinţă a Cercurilor ştiinţifice studenţeşti, I.M.F. Bucureşti.

(38—41), am arătat că din reacţia dintre aldehida glutaconică şi substanţele menţionate rezultă combinaţii solubile sau greu solubile, colorate (aldimine de forma bazelor Schiff). În lucrarea prezentă se foloseşte pentru prima dată aldehida glutaconică la determinarea unei hidrazide.

Aldehida glutaconică rezultă prin descompunerea reactivului clorhidratul clorurii de N-piridil-piridiniu în mediu alcalin ; are loc desfacerea ciclului piridinic superior, cînd rezultă forma enolică (sarea de sodiu) a aldehidei glutaconice (42). La adăugarea de acid clorhidric, aldehida glutaconică reacţionează cu hidrazida acidului izonicotinic şi se formează o hidrazidonă colorată (izonicotinoil-hidrazidona aldehidei glutaconice). Substanţa obţinută se găseşte într-un echilibru tautomer permanent cu forma sa enolică :



Structura moleculară a produsului obţinut arată că se formează un sistem vinilog, în care se produce o hiperconjugare între electronii π din sextetele aromatice, electronii π ai dublelor legături din catena laterală şi electronii neparticipanţi de la atomii de oxigen şi azot.

Aceasta explică apariţia unui efect batocrom, de la incolor (cum este aldehida glutaconică) la galben intens (în cazul izonicotinoil-hidrazidonei aldehidei glutaconice), ceea ce permite determinarea absorbţiometrică.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Reactivii necesari pentru determinare :

— soluţie apoasă 1% din clorhidratul clorurii de N-piridil-piridiniu ;
— soluţie 2 n de NaOH ;
— soluţie 2 n de HCl.

Reactivul clorhidratul clorurii de N-piridil-piridiniu l-am preparat după tehnica descrisă în literatură (37).

Pentru executarea determinărilor absorbțiometrice, am preparat soluții de H.I.N. de concentrații diferite (0,01—0,1%).

Într-un balon cotat de 25 ml se aduc succesiv : 1 ml soluție de H.I.N., 1 ml soluție de reactiv, 2 ml soluție 2 n de hidroxid de sodiu și 3 ml soluție 2 n de acid clorhidric. Se formează o colorație galbenă, a cărei intensitate este în funcție de concentrația soluției de H.I.N. Se completează balonul cotat pînă la semn cu etanol, după care soluțiile respective se supun dozării colorimetrice.

Am determinat extincția la colorimetrul spectral „Spekol" Zeiss, Jena, la lungimea de undă de 500 mμ folosind cuva de 1 cm.

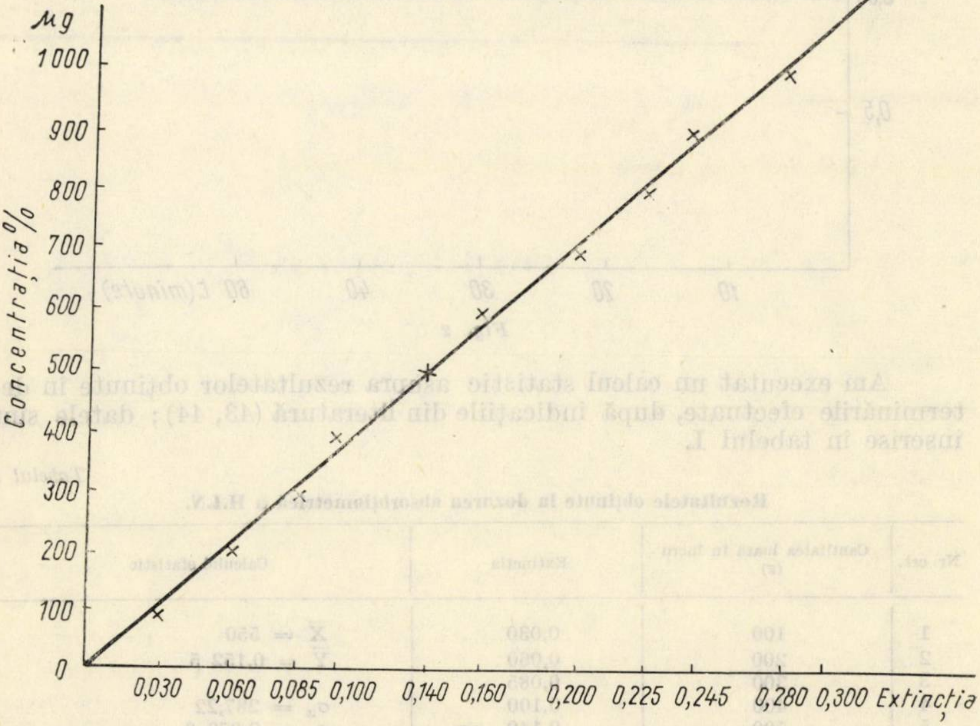


Fig. 1

Lungimea de undă la care am efectuat determinarea am stabilit-o în urma dozărilor pe o soluție 0,05% H.I.N. și pe proba martor (o soluție care conține toți reactivii, în afara soluției de H.I.N.) ; la lungimea de undă de 500 mμ se obține o extincție medie pentru proba de analizat și o extincție minimă pentru proba martor.

Variația extincției în funcție de concentrație

Concentrația soluției și valoarea extincției sînt cei doi parametri care folosesc pentru întocmirea curbei reprezentată în fig. 1.

Variația extincției în funcție de timp

Pentru a studia influența timpului asupra colorației, am efectuat citirea extincției după 10, 30, 60 și 180 de minute. Datele respective au fost înscrise de noi în fig. 2; se constată că extincția rămîne constantă pe perioada de timp menționată.

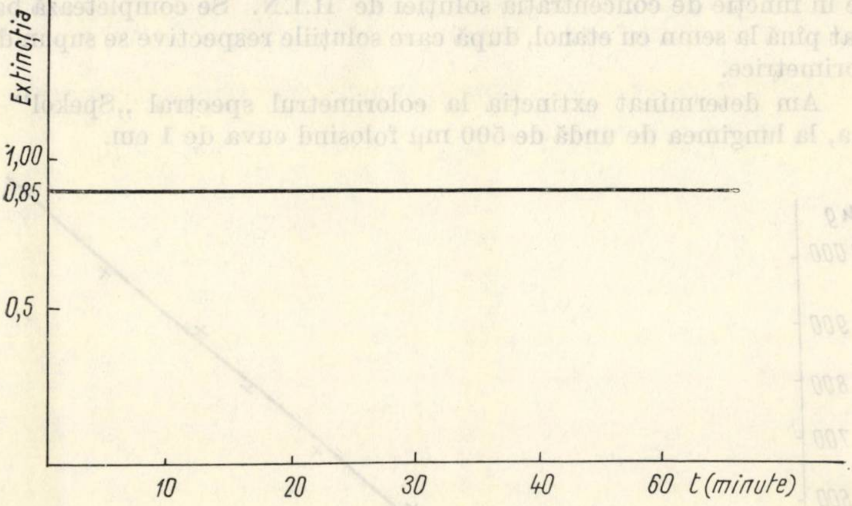


Fig. 2

Am executat un calcul statistic asupra rezultatelor obținute în determinările efectuate, după indicațiile din literatură (43, 44); datele sînt înscrise în tabelul I.

Tabelul I

Rezultatele obținute la dozarea absorbțiometrică a H.I.N.

Nr. crt.	Cantitatea luată în lucru (g)	Extincția	Calculul statistic
1	100	0,030	$\overline{X} = 550$
2	200	0,060	$\overline{Y} = 0{,}152\ 5$
3	300	0,085	
4	400	0,100	$\sigma_x = 287{,}22$
5	500	0,140	$\sigma_y = 0{,}079\ 6$
6	600	0,160	
7	700	0,200	$r = 0{,}908$
8	800	0,225	$y = \frac{2{,}5}{10\,000}\,x + \frac{141}{10\,000}$
9	900	0,245	
10	1000	0,280	$x = 3\,276{,}3\ y + 50{,}36$

Coeficientul de corelație se calculează după relația:

$$r = \frac{\left[\frac{1}{n}\sum_{e=1}^{n}(x_i\, y_i)\right] - \overline{x}\cdot\overline{y}}{\sigma_x \cdot \sigma_y}$$

În această relație, σ_x și σ_y reprezintă *abaterile standard*; σ_x și σ_y se calculează cu ajutorul relațiilor:

$$\sigma_x = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} x_1^2}{n} - \overline{x}^2} \quad \text{și} \quad \sigma_y = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} y_1^2}{n} - \overline{y}^2}$$

iar

$$\overline{x} = \frac{\sum_{i=1}^{n} x_i}{n} \qquad \overline{y} = \frac{\sum_{i=1}^{n} y_i}{n}$$

În toate relațiile, n reprezintă numărul de determinări (n = 10).

Ecuațiile care redau cel mai bine dependența extincției de concentrație și care se obțin printr-o analiză de regresie liniară sînt:

$$1.\ y - \overline{Y} = r\frac{\sigma y}{\sigma x}(x - \overline{X})$$

$$2.\ x - \overline{X} = r\frac{\sigma x}{\sigma y}(y - \overline{Y})$$

Aceste ecuații reprezintă două drepte care practic se confundă; unghiul dintre ele (α) este dat de relația:

$$\text{tg}\ \alpha = \frac{m_2 - m_1}{1 + m_1 m_2}$$

în care m_1 și m_2 sînt *coeficienții unghiulari ai dreptelor* și se calculează astfel:

$$m_1 = r\frac{\sigma y}{\sigma x} \quad \text{și} \quad m_2 = \frac{1}{r}\cdot\frac{\sigma y}{\sigma x}.$$

Deci:

$$\text{tg}\ \alpha = \frac{m_2 - m_1}{1 + m_1 m_2} = \frac{\frac{1}{r}\cdot\frac{\sigma y}{\sigma x} - r\frac{\sigma y}{\sigma x}}{1 + r\frac{\sigma y}{\sigma x}\cdot\frac{1}{r}\frac{\sigma y}{\sigma x}} = \frac{\frac{\sigma y}{\sigma x}\left(\frac{r^2 - 1}{r}\right)}{1 + \left(\frac{\sigma y}{\sigma x}\right)^2} = -0{,}000078,$$

pentru tg α = 0,000 078 rezultă un unghi de 0,4 minute (deci dreptele aproape se confundă).

Dacă în relațiile $y = \frac{2{,}5}{10\,000}x + \frac{141}{10\,000}$ și $x = 3276{,}3y + 50{,}36$

se înlocuiesc valorile înscrise în tabelul I, se obțin ecuațiile dreptelor se regresie în coordonate rectangulare.

În tabelul II se redau sub formă centralizată datele de bază și rezultatele intermediare ale calculului; datele din ultimele două coloane se folosesc pentru verificarea calculelor după relația:

$$\sum_{i=1}^{n}(x_i + y_i)^2 = \sum_{i=1}^{n}(x_i^2 - 2x_i y_i + y_i^2)$$

sau

$$\sum_{i=1}^{n}(x_i + y_i)^2 = \sum_{i=1}^{n} x_i^2 + 2\sum_{i=1}^{n} x_i y_i + \sum_{i=1}^{n} y_i^2$$

Tabelul II

Datele prelucrării statistice

Nr. crt.	x H.I.N. luat în lucru (μg)	x^2	y Extincția	y^2	xy	x+y	$(x+y)^2$
1	100	1.10^4	0,030	$0,09.10^{-2}$	3,00	100,03	10 006,000 9
2	200	4.10^4	0,060	$0,36.10^{-2}$	12,00	200,06	40 024,003 6
3	300	9.10^4	0,085	$0,72.10^{-2}$	25,5	300,085	90 051,007 2
4	400	16.10^4	0,100	$1,00.10^{-2}$	40,0	400,10	160 080,01
5	500	25.10^4	0,140	$1,96.10^{-2}$	70,0	500,14	250 140,019 6
6	600	36.10^4	0,160	$2,56.10^{-2}$	96,0	600,16	360 192,025 6
7	700	49.10^4	0,200	$4,00.10^{-2}$	140,0	700,20	490 280,040 0
8	800	64.10^4	0,225	$5,05.10^{-2}$	180,0	800,225	640 360,050 6
9	900	81.10^4	0,245	$6,00.10^{-2}$	220,5	900,245	810 441,060 0
10	1000	100.10^4	0,280	$7,84.10^{-2}$	280,0	1000,29	1 000 560,078 4
Total	5500	385.10^4	1,525	0,2958	1067	5501,525	3 852 134,295 9

Înlocuind cu datele înscrise în tabelul II, rezultă:

$$a)\ \sum_{i=1}^{n(=10)} (x_i + y_i)^2 = 3 \cdot 852 \cdot 134{,}2959$$

$$b)\ \sum_{i=1}^{n(=10)} x_i^2 + 2 \sum_{i=1}^{10} x_i y_i + \sum_{i=1}^{10} y_i^2 = 385 \cdot 10^4 + 2 \cdot 1067 + 0{,}2958$$

$$= 3 \cdot 852 \cdot 134{,}2958.$$

Cele două valori fiind practic egale, înseamnă că eroarea care însoțește determinarea este neglijabilă.

CONCLUZII

— Am stabilit o nouă metodă pentru dozarea absorbțiometrică a izoniazidei, pe baza reacției dintre această substanță și aldehida glutaconică. Această substanță se obține prin tratarea reactivului clorhidratul clorurii de N-piridil-piridiniu succesiv cu soluție de hidroxid de sodiu și apoi cu soluție de acid clorhidric.

— Pentru prima dată am extins folosirea unui reactiv specific pentru funcția $-NH_2$ liberă la identificarea și dozarea unei hidrazide.

— Tehnica determinării este simplă și conduce la rezultate exacte.

— Sensibilitatea reacției permite să se dozeze cantități foarte mici de substanță.

BIBLIOGRAFIE

1. HAUGAS, MITCHELL B. — *Pharm. J.*, 1952, nr. 169, p. 166.
2. ALICINO J. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1952, vol. 41, nr. 401.
3. GRECU I. — Teză de doctorat, Universitatea „Babeș-Bolyai", Cluj, 1964.
4. *** — *J. Amer. Chem. Ass.*, 1935, nr. 25, p. 736.
5. FRANCHI G. — *Farmaco*, 1952, nr. 7, p. 640 ; Ibidem, 1954, nr. 9, p. 95.
6. ROSENTHALER L. — *Pharm. Acta Helv.*, 1955, nr. 30, p. 69.
7. STEMPEL B. — *Arch. Pharm.*, 1956, nr. 26, p. 104.
8. SANKE-GOWDA H., GOPALA-RAO G. — *Z. analyt. Chem.*, 1958, nr. 165, p. 36.
9. MISZCZIK-LUCKA B., TABORSKA H. — *Przemysl. Chem.*, 1955, nr. 11, p. 706.

10. WOJAHN H. — *Arzneimittel Forsch.*, 1952, p. 324.
11. HORN D. — *Pharmazie*, 1953, p. 646.
12. BOEM TH., HORSCH G. — *Pharm. Zentralh.*, 1954, nr. 93, p. 92.
13. KUHNI E., JACOB M., GROSSGLAUSER H. — *Pharm. Acta Helv.*, 1954, nr. 29, p. 233.
14. NICCARELLI A. — *Analyt. Chem.*, 1954.
15. RINK M., LUX R., FRANKEN E. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1958, nr. 98, p. 66.
16. DE LORENZI P., ALDOVANDRI R. — *Farmaco*, 1956, nr. 11, p. 267.
17. DEYS H. P. — *Pharm. T. Belg.*, 1959, nr. 36, p. 120.
18. BUDESINSKY B. — *Čsl. Farmac.*, 1955, p. 185.
19. CIOGOLEA GH., MORAIT GH., TEODORESCU N., PETRONIU LAURENŢIA — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 12, p. 401.
20. KENNIS H. MC., WEATHERBY Y. H., DELLIS E. P. — *Analyt. Chem.*, 1958, nr. 30, p. 499.
21. PIFER C. W., WOLLISH E. G. — *Analyt. Chem.*, 1952, nr. 24, p. 300.
22. GOPALA-RAOSI G., KRISHNA RAO P. V. — *Talanta*, 1964, nr. 11, p. 1 489.
23. BERAL H., IGNAT V. — *Rev. Chim. (Buc.)*, 1965, nr. 16, p. 295.
24. SCOTT P. G. — *Pharm. J.*, 1952, nr. 169, p. 165.
25. KIRSCHBAUM A. — *Pharm. Acta Helv.*, 1952, nr. 27, p. 229.
26. BALLARD C. W., SCOTT P. G. — *Chem. Industr.*, 1952, p. 715.
27. BELLES Q. C., LITTLEMAN M. L. — *Analyt. Chem.*, 1960, nr. 32, p. 720.
28. NIELSCH W., GIEFER L. — *Arzneimittel Forsch.*, 1959, nr. 9, p. 636.
29. WAKSMUDSKI A., ROMANOVSKI H. — *Ann. Univ. „M. Curie-Sklodowska"* — *Secţia AA*, 1951, nr. 71.
30. RUGGIERI A. — *Boll. chim. farm.*, 1956, nr. 95, p. 382.
31. BERKA A., ZYKA J. — *Čsl. Farmac.*, 1957, nr. 11.
32. DILLER J. N. şi colab. — *Arzneimittel Forsch.*, 1959, p. 432.
33. FISCHER P., BÜGIN A. — *Pharm. Acta Helv.*, 1956, nr. 31, p. 518.
34. WEALEY-HADZIJA B., ABBAFFY F. — *Acta pharm. jugosl.*, 1957, p. 137.
35. OKUDA Y., OHARA M. — *Rev. Polarogr. (Kyoto)*, 1961, nr. 9, p. 112.
36. DELTOMBE J. — *J. Pharm. Belg.*, 1962, nr. 17, p. 239.
37. FEIGL F., ANGER V., ZAPPERT R. — *Mikrochemie*, 1934, nr. 16, p. 67.
38. IONESCU-MATIU AL., MAIOROVICI CR., TEODORESCU N. — *Bul. Soc. şt. Farm. rom.*, 1943—1947, vol. 8—12, p. 53.
39. *** — Ibidem, 1943—1947, p. 58.
40. CIOGOLEA GH., TEODORESCU N., MORAIT GH., CREANGĂ SILVIA — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 12, p. 593.
41. TEODORESCU N., CREANGĂ SILVIA, ZUCHI GH. — Buletinul celei de a III-a Conferinţe republicane de chimie, Timişoara, 1966, p. 182.
42. NENIŢESCU C. — Tratat elementar de chimie organică, vol. II, Ed. tehnică, Bucureşti, 1958, p. 709.
43. BATUNER L. M., POZIN M. E. — Metode matematice în tehnică, Ed. tehnică, Bucureşti, 1956, p. 486.
44. STEINBACH M. — Prelucrarea statistică în medicină şi biologie, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1961, p. 233.

Articol intrat în redacţie la 6.VIII.1966.

Indicele de clasificare : 615.779.93 INH.

RÉSUMÉ

N. Teodoresco, Elena Bebeşel — CONTRIBUTION À L'ÉTUDE ANALYTIQUE DE L'HYDRAZIDE DE L'ACIDE ISONICOTINIQUE : UNE NOUVELLE MÉTHODE POUR SON DOSAGE ABSORPTIOMÉTRIQUE

Les auteurs montrent que l'hydrazide de l'acide isonicotinique (Isoniazide, INA, Rimifon, Hydrazide, Rimicide etc.) réagit sur l'aldéhyde glutaconique et forme une hydrazidone colorée. On obtient l'aldéhyde glutaconique en traitant le réactif chlor-

hydrate du chlorure de N-pyridil-pyridinium, successivement avec de l'hydroxide de sodium et de l'acide chlorhydrique. On a mis au point la technique du dosage absorptiométrique de l'isoniazide ; la méthode de dosage est rapide et exacte, présentant de plus l'avantage de l'employer au dosage de très petites quantités de substance.

ZUSAMMENFASSUNG

N. Teodorescu, Elena Bebeşel — ZUR ANALYTISCHEN UNTERSUCHUNG VON ISONIKOTINSÄUREHYDRAZID: EIN NEUES VERFAHREN FÜR SEINE ABSORPTIOMETRISCHE MENGENMÄSSIGE BESTIMMUNG

Verff. bemerken, dass Isonikotinsäurehydrazid (Isoniazide, HIN, INH, Rimifon, Hydrazid, Rimicide usw.) mit Glutakonaldehyd reagiert und farbiges Hydrazidon bildet. Glutakonaldehyd erhält man durch aufeinanderfolgende Behandlung des salzsauren Reagens des N-Pyridil-Pyridium-Chlorids mit NaOH und Salzsäure. Es wurde eine Technik für die absorptiometrische mengenmässige Bestimmung von Isoniazid erarbeitet. Das Verfahren ist rasch und empfindlich und hat auch den Vorteil, dass es zur Bestimmung sehr geringer Mengen dieses Stoffes angewendet werden kann.

SUMMARY

N. Teodorescu, Elena Bebeşel — CONTRIBUTIONS TO THE ANALYTICAL STUDY OF ISO-NICOTINIC ACID HYDRAZIDE: A NEW METHOD FOR ITS ABSORBTIOMETRIC DOSAGE

The authors show that iso-nicotinic acid hydrazide (Isoniazide, HIN, INH, Rimifon, Hidrazid, Rimicide, etc.) reacts with glutaconic aldehyde to form coloured hydrazidone. Glutaconic aldehyde can be obtained by treating in succession the Na-clorhidrate of N-pyridile-pyridine with NaCH an HCl. The technique has been devised for the absorbtiometric dosage of isoniazide ; the method, rapid and precise, also has the advantage that it may be employed for the dosage of very small amounts of this substance.

РЕЗЮМЕ

Н. Теодореску, Елена Бебешел. — АНАЛИТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГИДРАЗИДА ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ: НОВЫЙ МЕТОД АБСОРБЦИОМЕТРИЧЕСКОГО КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ.

Авторы указывают, что гидразид изоникотиновой кислоты (Изониазид, ГИНК, Римифен, Гидразид, Римицид и т. д.) вступает в реакцию с глютаконовым альдегидом и образуют окрашенный гидразидон. Глютаконовый альдегид получается путем обработки реактива хлористого хлоргидрата И-пиридил-пиридия последовательно гидроксидом натрия и соляной кислотой. Авторы уточнили метод для абсорбциометрического количественного определения изониазида. Этот метод определения является быстрым и точным и представляет преимущество, состоящее в том, что он может быть применен при определении весьма малых количеств изоникотиновой кислоты.

DIN ACTIVITATEA U.S.S.M., SECŢIILE DE FARMACIE

Filiala Bacău

Şedinţa din 15 ianuarie 1966

T. Aronovici: „Prelucrarea planului de muncă pe 1966".
Florica Mihailov: „Probleme tehnice".

Şedinţa din 23 februarie 1966

Iulia Zavati: „Prevederi ale F. R. VIII".
Florica Mihailov: „Metodologia de control a medicamentelor".

Şedinţa din 16 martie 1966

Victoria Năstase, M. Sfichi, V. Rusu, E. Fiselsoh: „Pudre sterile în dermatoze".

Şedinţa din 22 aprilie 1966

Cornelia Lăptoiu: Consideraţii asupra alcoolului, dozarea alcoolului etilic.
C. Drugescu, V. Lerescu: „Noi produse farmaceutice introduse în terapeutică".

Şedinţa din 12 mai 1966

Cărăuşu: „Discuţii pe marginea unor reţete magistrale rezolvate de colectivul farmaciei nr. 1".

Şedinţa din 24 iunie 1966

Iulia Zavate: „Tehnici noi de extracţii, aplicarea vibroextractorului în unităţile farmaceutice".
T. Ionescu, C. Drugescu: „Probleme organizatorice în legătură cu farmaciile de circuit închis".

Filiala Braşov

Şedinţa din 12 ianuarie 1966

C. Crişan: „Dare de seamă asupra activităţii secţiei pe 1965".
Maria Dîmboiu: „Medicamente lichide cu acţiune retard".
Ed. Eichhorn: „Farmacia orăşenească a Braşovului".
Victoria Dobre, N. Constantinescu, C. Andreescu, M. Colţaru: „Interpretarea dinamicii calităţii medicamentelor în Regiunea Braşov pe 1965".

Şedinţa din 9 februarie 1966

Aurelia Samoilă: „Studiu asupra unor monografii de substanţe chimice introduse în F. R. VIII".
Victoria Dobre, N. Constantinescu: „Contribuţii la ameliorarea calităţii pilulelor preparate în unităţile farmaceutice".

Şedinţa din 9 martie 1966

Elena Stoia: „Studiu comparativ între farmacopeele ed. VII şi ed. VIII privind capitolele extracte şi tincturi".

Georgeta Dumitrescu: „Privire asupra unguentelor în F. R. VIII comparativ cu F. R. VII".
C. Ştefan: „Îmbunătăţirea asistenţei populaţiei cu produse farmaceutice, factor de seamă în redarea sănătăţii".

Şedinţa din 13 aprilie 1966

Maria Amzărăscu, G. Gaiţă: „Emulsii preparate cu săpunuri, studiul macroscopic al comportării lor faţă de agenţii chimici".
Cristina Pictoria, Georgeta Dumitrescu: „Dizolvarea şi solubilizarea în lumina noilor date".

Şedinţa din 11 mai 1966

G. Gaiţă, Maria Amzărescu, C. Amzărescu: „Aspecte privind asistenţa cu medicamente în zona Branului".
Georgeta Dumitrescu: „Nevrozele astenice şi tratamentul lor".
Margareta Sasu: „Antifungice şi antimicotice".

Şedinţa din 8 iunie 1966

Eleonora Glovaţchi: „Consideraţii asupra preparării soluţiei sterile de nupercaină".
L. Adam: „Polietilenglicolii în practica farmaceutică".

Şedinţa din 18 iunie 1966

Hugh Linstead: „Farmacomania".

Filiala Iaşi

Şedinţa din 25 ianuarie 1966

A. Pastia: „Noi orientări în toxicologie".

Şedinţa din 24 februarie 1966

Henrietta Haimovici: „Monografia „Unquienta" în F.R. VIII".
E. Bîlbîie: „Soluţii extractive apoase în F.R. VIII".

Şedinţa din 30 martie 1966

I. Selmiciu: „Peniciline semisintetice".
S. Ariton, Maria Irofte, H. Vitner: „Monografiile „Pulveri" şi „Siropuri" în F. R. VIII".

Şedinţa din 26 aprilie 1966

Sofia Moscovici, Aurelia Sava, Sara Iosipovici: „Soluţii oftalmice".
L. Enescu, S. Ciulei: „Metodă de dozare în urină a unui compus fenoxiacetic sulfamidat".
E. Bîlbîie, Beatrice Moise, L. Moise: „Soluţii oftalmice cu cloramfenicol".

Şedinţa din 27 mai 1966

Elena Surdeanu: Monografia „Injectabilia" în F. R. VIII".
E. Grigorescu, M. Lazăr: „Studiu fitochimic al plantei *Hybiscus trionum*".
T. Mironeanu, M. Schwartz, H. Untermann: „Asupra cauzelor alterării supozitoarelor «Hemorsal»".

Şedinţa din 29 iunie 1966

E. Bîlbîie: „Soluţii extractive alcoolice".
E. Grigorescu, E. Selmiciu, T. Mironeanu, Tatiana Sauciuc, Georgeta Harabagiu: „Acidul ε-aminocapronic. Sinteză şi derivaţi".
I. Selmiciu, M. Dumitrache: „Derivaţi oxibenzamidici cu activitate terapeutică".

Conferința națională de farmacie a Bulgariei

Între 10 și 12 octombrie 1966, a avut loc Conferința națională de farmacie a Bulgariei, care s-a desfășurat la Sofia.

Conferința s-a bucurat de o largă participare a delegaților din țările socialiste, printre care s-a enumerat și delegația română, alcătuită din tov. Popescu, dr. Docent Emil Cionga, conferențiar Valeriu Anieșan și șef de lucrări Vasilica Teodorescu-Antonescu, cadre ale Facultăților de farmacie din București și Cluj.

Tematica generală a acestei conferințe s-a axat pe probleme foarte variate din domeniul farmaciei aplicate, dar și pe probleme cu caracter fundamental ; lucrările au fost prezentate pe următoarele secțiuni :

1. Chimia substanțelor medicamentoase.
2. Plante medicinale.
3. Tehnologia farmaceutică.

Deoarece rapoarte generale nu s-au ținut, ci numai comunicări, spicuim dintre acestea din urmă cîteva titluri, pentru a evidenția nivelul științific la care s-au desfășurat lucrările acestei conferințe. Astfel la Secția de Chimia substanțelor medicamentoase :

— Sinteza și farmacologia unor derivați similari rezerpinei, plecînd de la alcaloidul harmină, din planta *Pegarum harneola* (N. Bitowa și colab.).

— Considerații teoretice asupra sintezei N-glicozidelor (G. Wagner, Leipzig).

— Sinteze de esteri ai N.N.bis-(2 cloretil)-fosforamidei cu alcanoli ai N-morfolinei (D. Dalev și L. Velitchkov).

La secția de plante medicinale :

— Creșterea conținutului în santonină în planta *Artemisia maritima* var. *salina* (St. Ilieva).

— Asupra alcoloizilor din *Vinca herbaceea* WK, (I. Ognyanov și B. Pyaskyulev).

— Plante cu acțiune hipotensivă (L. Rainova și colab.).

Din Secția de Tehnologie farmaceutică remarcăm următoarele lucrări :

— Acțiunea agenților tensioactivi asupra vegetalelor în cursul extracției oleurilor esențiale (D. Mihailova și colab.).

— Influența agenților tensioactivi asupra solubilității și extracției oleurilor de lavandă și mentă (E. Minkov și colab.).

— Influența agenților tensioactivi asupra solubilității și extracției oleului de anason (T. Trandafirov și colab.).

Contribuția cercetătorilor români la această conferință a constat în prezentarea unui număr de zece lucrări, care comparativ cu celelalte delegații, a fost cea mai bogată și variată.

Aceste comunicări au trezit un deosebit interes, fapt remarcat la fiecare din concluziile secțiilor la care au participat, cu lucrări, cercetătorii români : Secția de Chimia substanțelor medicamentoase și Secția de Tehnologie farmaceutică.

Această conferință, care s-a desfășurat în cele mai bune condiții, la care au fost prezenți și un număr de invitați străini, a prilejuit cunoașterea realizărilor pe tărîm științific a farmaciștilor bulgari precum și schimbul de păreri științifice, pe baza lucrărilor prezentate și de celelalte delegații.

Prof. Dr. **E. Cionga**
Șef de lucrări : farm. **V. Antonescu**

FORTSCHRITTE DER ARZNEIMITTELFORSCHUNG, PROGRESS IN DRUG RESEARCH. PROGRÉS DE RECHERCHES PHARMACEUTIQUES (PROGRESE ÎN CERCETAREA MEDICAMENTULUI)

Editat de **Ernst Jucker**

Ed. Birkhäuser, Basel și Stuttgart, 1966, sFr. 88

În cadrul seriei de monografii, a apărut în 1966 cel de al 9-lea volum. Ca și în volumele anterioare, volumul de față îmbrățișează probleme importante în legătură cu diverse aspecte ale medicamentului. El cuprinde următoarele articole :

1. „Zur Beeinflussung der Strahlenempfindlichkeit von Säugetieren durch chemische Substanzen", de H. J. Melching și C. Streffer (p. 11—128) (Influențarea sensibilității la radiații a mamiferelor prin substanțe chimice).

De la început este arătată influența radiațiilor ionizante asupra organismului. În articolul lor, autorii se preocupă îndeaproape de această influență în cazul unor substanțe chimice, insistîndu-se asupra compușilor cu grupări sulfhidrice care se găsesc în numeroase sisteme enzimatice (cisteina, cistina, penicilamina, metionina, glutationul, cisteamina și derivații, cistamina etc.). Un alt grup de substanțe este constituit din alcaloizi amine biogene (serotonina, histamina, adrenalina și noradrenalina, aminoacizii). Este descris pentru substanțele respective mecanismul lor de acțiune în scop de apărare a organismului.

2. „Strukturelle Betrachtungen der Psychopharmaka : Versuch einer Korrelation vom chemischer Konstitution und klinischer Wirkung", de Kurt Stach (p. 129—190) (Considerații structurale asupra medicamentelor psihice ; Încercarea găsirii unei corelații între constituția chimică și acțiunea clinică).

În vederea prezentării materialului, medicamentele sînt privite de la început sub aspectul lor clinic, chimic și farmacologic. În partea specială a articolului sînt înglobate pe subcapitole grupe de substanțe înrudite și privite sub aspectul constituției lor chimice și a acțiunii clinice (structură triciclică de difenilamino- și difenilmetan, alcaloizi din *Rauvolfia,* derivați de hidrazină). În cercetarea corelației respective sînt luate în considerare o serie de caracteristici ale grupelor de substanțe, cu privire la structura de bază, substituenți, catene, grupe bazice etc.

3. „Chemotherapy of filariasis", de Frank Hawking (p. 191—222) (Chimioterapia filariazei).

După definirea filariazei ca o infecție a omului sau animalelor produsă de viermi nematozi lungi și subțiri și care se remarcă îndeosebi în regiunile calde și umede ale globului și unde se găsesc insecte capabile de a transmite infecția de la o gazdă la alta, după descrierea acestor viermi, a metodelor de cercetare a activității antifilariazice, a istoricului chimioterapiei, în acest domeniu cuprinzînd absorbția, metabolismul și toxicitatea primelor medicamente folosite, sînt apoi descrise substanțele antimoniale și arsenicale folosite în combaterea acestei infecții, ca și a altor compuși de cianină, suramină (Bayer 205) și compuși de bis-izochinoliniu.

4. „3,4-dihydroxyphenylalanine and related compounds", de A. R. Patel și Alfred Burger (p. 223—298) (3,4-dihidroxifenilalanina și compușii înrudiți).

După prezentarea substanței (DOPA) și a unui scurt istoric, se trece la probleme de chimie privind : obținerea, constante fizice, metode cromatografice, procedee analitice, reacții de colorație, oxidări, iradieri și efecte ale ionilor metalici. În continuare, sînt prezentate absorbția, distribuția și metabolismul DOPA, farmacologia ca și degra-

darea ei în organism. În partea finală este descrisă alfa-DOPA împreună cu studiile ce s-au făcut asupra ei.

5. "The biliary excretion and enterohepatic circulation of drugs and other organic compounds" de Robert L. Smith (p. 299—360) (Eliminarea biliară şi circulaţia enterohepatică a medicamentelor şi altor compuşi organici).

Sînt descrise mecanismele implicate în eliminarea medicamentelor prin bilă, importanţa sistemului de transport hepatic şi reacţiile principale de conjugare a diferitelor categorii de substanţe şi a unor metaboliţi. Sînt prezentate pe capitole : substanţe cu nucleul benzenic substituit, ftaleine, azo-compuşi, sulfonamide, iodotironine, hidrocarburi policiclice şi cancerigene, steroizi, glicozide cardioactive, antibiotice, compuşi de amoniu cuaternari etc. Autorul arată că eliminarea biliară este în strînsă legătură cu polaritatea medicamentului sau a metabolitului său conjugat şi că aceasta este un factor principal în circulaţia entero-hepatică a multor substanţe, explicînd în acest mod durata de acţiune în timp a unor medicamente.

6. „Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Metronidazol in der Therapie der Trichomonasis", de Klaus Wiesner şi Heinz Fink (p. 361—391) (Activitatea şi acţiunile secundare ale Metronidazolului în terapia tricomonasului).

După prezentarea chimică a Metronidazolului ca fiind 1 (2'-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol, se trece la descrierea formelor de aplicare, a dozelor şi durata de tratament şi a numărului de cure şi a terapiei de control. De asemenea, este discutată problema tricomoniazei şi a sterilităţii şi sînt arătate şi acţiunile secundare provocate de medicament, precum şi modul de folosire a lui în timpul sarcinii.

Volumul se încheie cu un index al substanţelor citate în prezentul volum şi un index de titlul articolelor şi numele autorilor lucrărilor cuprinse în volumele 1—9 (1959—1966).

I. Popa

CANADIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (JURNALUL CANADIAN DE ŞTIINŢE FARMACEUTICE) 1966, vol. 1, nr. 1 (mai)

Cu începere din 1966, a luat fiinţă Jurnalul canadian de ştiinţe farmaceutice, cu o apariţie iniţială de două numere şi începînd cu anul 1967 va apărea trimestrial. Dezvoltarea cercetării farmaceutice, a industriei şi laboratoarelor a impus desprinderea Secţiei ştiinţifice din cadrul Jurnalului farmaceutic canadian (Canadian pharmaceutical journal) şi crearea acestei noi reviste.

Primul număr ca şi cele ce vor urma îmbrăţişează aspecte şi probleme din variatele domenii ale ştiinţelor farmaceutice.

Mai jos sînt redate titlurile lucrărilor publicate în primul număr al acestei reviste.

1. R. T. Coutts şi K. W. Hindmarsh : „Acizi 2-H-1,4-benzoxazin hidroxamici şi compuşi înrudiţi".
2. C. Radecka şi I. C. Nigam : „Determinarea izoniazidei şi aconiazidei prin titrare cu bromsuccinimida".
3. I. K. Shih şi F. W. Teare : „Formări de săruri colorant-medicament şi aplicaţii posibile. I. Formarea de sare organică între un colorant cationic (albastrul de metilen) şi unii anioni de acid organic".
4. I. R. Brown şi colab. : „Stabilitatea clorhidratului de pilocarpină în prezenţă de clorură de benzalkoniu şi metilceluloză".
5. W. A. Sim, M. J. Huston şi B. E. Riedel : „Efecte ale hormonilor adrenali asupra respiraţiei prostatei şi fixarea de P^{32}".
6. L. G. Chatten şi Ann C. Napper : „Identificarea şi diferenţierea agenţilor medicamentoşi organici. IV. Amine simpatomimetice".
7. I. K. Shih şi F. W. Teare : „Formare de sare colorant-medicament şi aplicaţii posibile. II. Determinări cantitative colorimetrice de acid salicilic şi zaharină prin formare de sare cu albastrul de metilen".
8. R. T. Coutts şi S. J. Storey : „Folosirea p-nitrobenzoil-cianoacetatului de etil ca precipitant".
9. P. G. Roy : „Efectul perfuziei asupra conţinutului de glicogen al inimii izolate de iepure".

I. Popa

STUDIUL CONSERVĂRII FLORILOR DE *CHAMOMILLA ROMANA* PRIN LIOFILIZARE. ÎNCERCĂRI PRELIMINARE, **J. Debelmas, A. Hérisset,** Ann. pharm. franç., 1966, vol. 24, nr. 2, p. 93—99

În Anjou se recoltează 80—100 de tone de flori de *Chamomilla romana* anual, pentru a fi folosite în scopuri medicinale sau la prepararea unor lichioruri.

După uscarea lor, în vederea conservării, s-a observat că ele își modifică culoarea rapid și capătă un miros rînced.

Pentru evitarea acestor modificări, autorii și-au propus să studieze o metodă de uscare care să asigure conservarea acestor flori.

În acest scop, ei au experimentat liofilizarea (criodesicarea), metodă ce se folosește de altfel în scopuri alimentare sau terapeutice.

Operația de liofilizare se face printr-o congelare la —70° în congelator, a florilor introduse în flacoane — tip plasmă — de 500 ml (25 g flori într-un flacon). Pentru a evita fărîmițarea capitulelor florale, congelarea se face în prezența unei cantități mici de apă distilată, care are scopul de a reține florile printr-un film de gheață, pe suprafața peretelui flaconului.

Probele astfel congelate se supun sublimării în sublimator, la un vid de 1/100 mm Hg și la o temperatură de aproximativ 30°. Se introduc apoi în pungi de hîrtie sau de celofan și se conservă într-o încăpere metalică prevăzută cu cartușe de silicagel.

Determinările analitice, efectuate prin cromatografie pe hîrtie, asupra infuziilor și extractelor apoase uscate obținute din aceste flori, au arătat că florile conservate pe această cale prezentau regulat un număr mai mare de spoturi de flavonoide decît florile proaspete.

Datorită rezultatelor bune obținute, autorii au trecut la aplicarea acestei metode de uscare la scară industrială.

Totodată, ei și-au îndreptat experimentările asupra speciei de camomilă germană *(Matricaria Chamomilla)*, care este foarte valoroasă, datorită azulenelor cu proprietăți antiinflamatoare și a flavonelor care par să aibă importante proprietăți spasmolitice.

C. Apreotesei

DESPRE INSTABILITATEA CLORAMFENICOLULUI ÎN SOLUȚII APOASE, **R. Clauzel,** Path. et. Biol., 1965, vol. 13, nr. 7—8,

Cloramfenicolul în stare cristalină este stabil, pe cînd în soluții apoase hidrolizează (Rousselet și Paris). Prin hidroliză, funcția sa amidă se desface în doi compuși : p-nitrofenil-propan-2-amino-1,3-diol și acid dicloracetic.

Compusul aminat rezultat din hidroliză este inactiv din punct de vedere terapeutic. La determinarea cantitativă a cloramfenicolului pe cale chimică, hidroliza nu se sesizează din cauză că ea se bazează pe proprietățile spectrale ale funcției nitro, cu maximul de absorbție la 278 nm, pe care le are și produsul de hidroliză. De aceea, determinarea activității antibiotice a compusului se face prin metode bacteriologice.

Gradul de hidroliză al cloramfenicolului în mediu apos se poate pune în evidență cu ușurință prin metoda cromatografică elaborată de Rousselet și Paris, care se bazează pe punerea în evidență a funcției aminice eliberate.

Broadhurst și Wright, precum și alți autori, studiind în detaliu fenomenul de hidroliză, au constatat că gradul de descompunere crește cu concentrația antibioticului în soluție, cu pH mediului și cu temperatura. Dacă pH este cuprins între 2 și 7, hidroliza este puțin importantă. Mediile tampon realizate cu fosfat monosodic și disodic, cu acid acetic-acetat de sodiu și cu acid citric-citrat de sodiu

favorizează hidroliza, pe cînd amestecul de acid citric citrat de sodiu o întîrzie. Cu toate acestea, soluţiile de cloramfenicol, chiar dacă sînt tamponate la pH optim cu amestec de acid citric-citrat de sodiu asociat cu polietilenglicol 1 500 şi nu se încălzesc, tot hidrolizează în timp. De aceea, Broadhust recomandă folosirea soluţiilor preparate numai extemporaneu.

C. Apreotesei

MECANISMELE BIOSINTEZEI PROTEINELOR, **J. C. Dreyfus, G. Schapira,** Path. et Biol., 1965, vol. 13, nr 7—8, p. 396

Orice proteină este constituită din 20 de aminoacizi, totdeauna aceiaşi. În celule se mai găsesc şi alţi aminoacizi liberi, care nu sînt încorporaţi în proteine. Ordinea înlănţuirii aminoacizilor într-o proteină este riguros definită şi compoziţia ei este absolut fixă.

Sediul biosintezei proteinelor a fost stabilit prin marcarea celulelor cu trasori, urmată de mojararea lor prudentă şi separarea prin centrifugare a nucleilor celulari, a mitocondriilor, a microzomilor şi a supernatantului. În aceste condiţii, s-a constatat că aminoacizii marcaţi au fost încorporaţi rapid şi în cantităţi mari în microzomi.

La biosinteza proteinelor iau parte obligatoriu : ribozomii care se găsesc în microzomi, enzimele de pH 5, care au putut fi izolate din supernatant, un donator de energie (ATP şi sistemele capabile să-l regenereze), guanozintrifosfatul (GTP), în calitate de cofactor al enzimei de transfer, aminoacizii folosiţi în sinteză şi ionii metalici, în special magneziul şi potasiul.

Biosinteza proteinelor comportă următoarele etape : activarea aminoacizilor (AA) cu ajutorul enzimei de pH 5 şi a ATP, cînd se formează complexul E-AMP-AA şi pirofosfat (PP) ; trecerea aminoacidului activat pe acidul ribonucleic solubil (sARN), cu formarea compuşilor sARN-AA, E şi AMP ; transferul sARN-AA pe ribozomi ; aşezarea lui în poziţie corectă ; formarea lanţului peptidic şi, în fine, eliberarea proteinei sintetizate.

Activarea aminoacidului se face prin grupa sa carboxilică şi reacţia este endergonică. Eliberarea aminoacidului astfel activat şi fixarea pe sARN este catalizată tot de enzima de pH 5. Complexul sARN-AA este transferat pe microzom (ribozom) prin intermediul enzimei de transfer şi a aminoacidpolimerazei, care acţionează în prezenţa cofactorului GTP. Ribozomul este suportul material al biosintezei proteinelor ; el nu determină însă natura proteinelor sintetizate. Tipul proteinei sintetizate este determinat de acidul ribonucleic mesager (de informaţie). El primeşte această informaţie de la acidul dezoxiribonucleic (ADN) ce se găseşte în nucleul celular. Informaţia este dată de ordinea (secvenţa) bine definită a diverşilor nucleotizi conţinînd baze pirimidinice şi purinice aranjate sub formă de tripleţi. ARN mesager se fixează cu porţiunea sa iniţială pe centrul activ al ribozomului. În faţa nucleotizilor ARN-mesager vine să orînduiască sARN-AA cu aminoacidul corespunzător tripletului nucleotidului respectiv. Prin glisarea ARN-mesager de-a lungul ribozomului pune la nivelul centrului acestuia al doilea triplet al său. Alt sARN-AA cu aminoacidul corespunzător acestui triplet vine să-şi depună aminoacidul său, în timp ce primul sARN este eliberat. Operaţia este continuată astfel, conform informaţiei primite de la ARN-mesager. Sfîrşitul biosintezei lanţului proteic este realizat prin desprinderea ultimului aminoacid de acidul ribonucleic solubil care l-a transportat.

Mărimea mesagerului este cam de 10 ori mai mare decît proteina sintetizată. În ultimul timp s-a arătat că pot exista ribozomi grupaţi prin intermediul unui ARN-mesager. Aceştia poartă numele de polizomi. Polizomul permite sinteza concomitentă a mai multor lanţuri proteice pentru aceeaşi moleculă de mesager. Nu toate celulele conţin polizomi în unele cazuri ribozomii sînt organizaţi într-o reţea ce formează reticulul endoplasmatic al celulei.

C. Apreotesei

NOTIŢĂ ASUPRA PREPARĂRII BROMURII MERCURICE, **H. Frenkel, D. Heller,** Pharmazie, 1966, nr. 5, p. 114

Pentru punerea în evidenţă a hidrogenului arseniat format prin reducerea combinaţiilor arsenului trivalent şi pentavalent cu H_2O_2 în prezenţa KI şi $SnCl_2$, se foloseşte hîrtia cu bromură mercurică.

Deoarece bromura mercurică nu se găseşte curent în farmacie, sîntem obligaţi adesea să o preparăm chiar în laboratorul farmaciei.

Sînt descrise diferite metode pentru prepararea $HgBr_2$, dar ele sînt mai puţin practice de aplicat la nivelul farmaciei, de aceea autorul propune următoarea metodă care a dat rezultate bune :

Se dizolvă 21,7 g HgO (0,1 moli) în 75,5 g (0,3 moli) acid azotic 25%, prin încălzire. Soluţia astfel preparată (la nevoie filtrată) se adaugă peste o soluţie preparată din 23,8 g (0,2 moli) KBr în 500 ml apă încălzită la 80°. După ce s-a adăugat aproximativ 60% din soluţia de azotat de mercur, se obţine o tulbureală stabilă ; în acest moment se agită uşor. Apoi, se adaugă şi restul soluţiei

în porţiuni mici, agitînd continuu. Temperatura trebuie să rămînă în tot timpul operaţiei de aproximativ 80°.

După răcire lentă, preparatul se esorează (pîlnie Büchner) şi se spală cu 500 ml apă rece. Se lasă apoi să se usuce la temperatura camerei şi apoi se trece la exsicator pe acid sulfuric. Randament 80%.

C. Apreotesei

METABOLISMUL ACIZILOR GRAŞI, **J. J. Bernier, J. Paupe, B. Swynghedauw,** Concours méd., 1966, nr. 21, p. 3 683

Trigliceridele sînt deversate periodic în circulaţie de celulele epiteliale ale ileonului în cursul absorbţiei intestinale a acizilor graşi. Aceste trigliceride sînt prezente în circulaţie sub formă de chilomicroni, particule mari care determină lactescenţa postprandială a serului sanguin.

La nivelul ficatului, trigliceridele sînt sintetizate în permanenţă din acizii graşi neesterificaţi. În această sinteză nu se foloseşte glicerolul liber, ci glicerofosfatul rezultat din fosfodihidroxiacetonă, format prin degradarea glucozei.

Sinteza trigliceridelor şi a fosfolipidelor se face prin intermediul acidului fosfatidic, atît la nivelul ficatului, al intestinului, cît şi al ţesutului adipos (schema Kennedy). În cazuri excepţionale (aport masiv de glucoză), acizii graşi se pot forma prin lipogeneză glucidică.

Din aceste date se desprinde faptul că în sinteza lipidică, glucoza este folosită permanent pentru formarea glicerofosfatului şi incidental la sinteza acizilor graşi, mai ales la nivelul ţesutului adipos şi accesoriu la nivelul ficatului.

Trigliceridele circulante sînt transportate mai ales de betalipoproteinele uşoare. Ele pătrund în ficat direct, fără hidroliză, prin porii sinusoidelor şi sînt folosite pentru oxidare, pentru sinteza altor esteri şi, eventual, la fabricarea acizilor graşi neesterificaţi.

În ţesutul adipos ele pătrund după ce sînt hidrolizate chiar în peretele celulelor acestui ţesut. Hidroliza la acest nivel se datoreşte mai multor lipaze. Cea mai importantă este lipoprotein-lipaza, care se formează din heparină existentă în organism şi un factor tisular. După cum se ştie, o injecţie intravenoasă de heparină declanşează apariţia acestei enzime în circulaţie şi prezenţa ei determină hidroliza trigliceridelor, ale cărei consecinţe sînt: scăderea trigliceridemiei, creşterea cantităţilor de acizi graşi şi de glicerol în circulaţie şi, dacă serul este lactescent, ca urmare a unei cantităţi prea mari de trigliceride, el este clarificat prin hidroliza lor.

C. Apreotesei

FOTOMETRU CU FLACĂRĂ-COLORIMETRU „FLAPHOKOL", **W. Thiele,** Revue d'Jena, 1966, nr. 2, p. 127—130

Flaphokolul este un aparat de laborator în care sînt asamblate în realitate două aparate: fotometrul cu flacără (Flammenphotometer) şi spectrocolorimetrul cu reţea (Spekol). Ansamblul acestui aparat cuprinde spectrocolorimetrul cu reţea, dispozitivul pentru cuve, dispozitivul de iluminat pentru colorimetrie şi un suport cu două rînduri de celule fotoelectrice, care permit determinări în domeniul lungimilor de undă de 340—850 mm. Acestui ansamblu i se adaugă fotometrul cu flacără pentru determinarea electroliţilor prin spectrele lor de emisie. Un amplificator adiţional are rolul de a debita celulelor fotoelectrice tensiunea necesară funcţionării lor şi de a amplifica curentul fotoelectric debitat de celule pentru ca instrumentul de măsură al aparatului să-l poată determina. Un stabilizator magnetic stabilizează tensiunea curentului ce alimentează aparatul. Acest aparat permite ca, în locul lecturii optice, să se facă o înregistrare grafică, în care caz se înlocuieşte amplificatorul cu un înregistrator compensator.

Folosirea unei reţele de difracţie pentru selectarea radiaţiei necesare determinării este deosebit de importantă. În primul rînd domeniul spectral pus la dispoziţie de aparat este mult mai larg decît la fotometrele cu filtre: 340—850/nm, faţă de 390—750 nm. În al doilea rînd, lărgimea fiecărui fascicul spectral selectat este de cel mult 11 nm (nanometri: milimicroni), care este de 2—4 ori mai îngust decît la fotometrele cu filtre. În fine, intensitatea luminoasă a fasciculului selectat nu depinde de natura unui filtru şi deci intensitatea luminoasă este uniformă.

Instalaţia pentru fotometria cu flacără este îmbunătăţită faţă de a aparatului cunoscut prin reducerea gabaritului şi prin modificarea unor piese în concordanţă cu cerinţele tehnicii noi. El dispune de 4 duze pentru pulverizarea soluţiei de analizat, ceea ce evită posibilitatea de întrerupere a funcţionării prin înfundarea duzei. O serie de alte ansambluri tehnice asigură aparatului o bună funcţionare. Cu ajutorul fotometrului cu flacără se determină ionii de Ca, Na, Li şi Mg în lichidele biologice şi în alte soluţii.

În perspectiva dotării laboratoarelor cu aparate moderne, aparatul Flaphokol este de preferat aparatelor Spekol şi fotometrelor cu flacără.

C. Apreotesei

1883

E 2159

ORSZÁGOS MŰSZAKI DOKUMENTÁCIÓS KÖNYVTÁR ÉS KÖZPONT 1883

SUMARELE REVISTEI FARMACIA PE ANUL 1966

Nr. 1

Lucrări originale. Cercetări experimentale

Pag.

C. Baloescu, Silvia Creangă, M. Tudor — *Metoda de dozare colorimetrică a cloramfenicolului* . . . 1

G. Borş, N. Ioanid — *Încercări privind ameliorarea izolării unor substanţe din soluţiile extractive (eter acid). III. Cercetarea chimică-toxicologică a Warfarinei* . . . 9

V. Zotta, Ana Gaşmet — *Cercetări în seria 1, 2, 4-triazolilor. II. Condensarea unor hidrazide ale acizilor triazol-mercapto-acetici cu izotiocianaţi* . . . 13

Fl. Gagiu, Al. Mavrodin — *Contribuţii la studiul unor noi compuşi cu eventuală activitate citostatică. Derivaţi ai 2-amino-4-metil-5-carbetoxitiazolului* . . 21

Tehnică. Raţionalizarea muncii

E. Savopol — *Solubilizarea* . . . 27

O. Leoveanu, Natalia Zaharia, V. Pilea, I. Selmiciu — *Pelicule hidrosolubile folosite în tehnologia drajeurilor* . . . 35

Organizare farmaceutică

V. Grigorescu, C. Ivan — *Răspunderea materială a dirigintelui şi a colectivului din farmacii* . . . 41

Congrese

Din activitatea Secţiilor de farmacie ale Filialelor U.S.S.M.

Documentare. Tehnică farmaceutică

Cărţi noi intrate la C.D.M.

Nr. 2

Referate generale

T. Stan — *Aspecte toxicologice ale beriliului* . . . 65

Lucrări originale. Cercetări experimentale

Lia Sommer, Doina Albulescu, C. Constantinescu, A. Agopian — *Contribuţii la valorificarea economică a rădăcinilor de nalbă mare (Radix Althaeae)* . 75

Viorica Florea, Maria Medianu — *Contribuţii la stabilirea metodologiei de control pentru produsul „Moldamin"* . . . 81

Pag.

L. Armăşescu — *Cercetări într-o nouă clasă de compuşi cu eventuală acţiune farmacodinamică [N-clor-(brom)-difenilsulfon]-uretani-O-substituiţi cu radicali acetilenici. Nota I* 85

Gh. Koczka, Şt. Csutak, E. Papp, R. Z. Bogdán — *Suspensii cu sulfat de bariu, folosite în bronhografii* 93

C. C. Velluda, B. Cuparencu, I. Ţicşa, V. Csutak, L. Safta, R. Mocanu, Elena Popa — *Cercetări asupra unor corelaţii funcţionale cardiovasculare şi renale sub influenţa administrării cronice de hidroclorotiazidă* 99

Tehnică şi raţionalizarea muncii

P. Gotterbarm, M. Cristeţiu, S. Miclăuşi, A. Crişan — *Contribuţii la prepararea soluţiilor perfuzabile de bicarbonat de sodiu* 107

E. Gavrilă, Marilena Braun — *Contribuţii la dozarea salolului* 111

Florica Mihăilescu, E. Savopol — *Comportarea la autoclavare a soluţiei injectabile de tiamină* 113

Organizare farmaceutică

Coca Mireille — *Evidenţa produselor farmaceutice cu termen de expirare, în farmaciile din Regiunea Crişana* 117

Recenzii

Din activitatea societăţii de farmacie

Documentare tehnică farmaceutică

Cărţi noi intrate la C.D.M.

Nr. 3

Lucrări originale. Cercetări experimentale

C. Ionescu, I. Schwartz, T. Iliescu, I. Simiti, I. Proinov — *Studiu asupra unor derivaţi de tiosemicarbazidă. I. Proprietăţile spectrale şi polarografice* . 129

N. Preda — *Aspecte ale toxicităţii nitrozaminelor. Nota I.* 139

E. Grigorescu — *Contribuţii la studiul analitic al derivaţilor metoxilaţi ai cvercetolului. Nota a II-a. Studiul factorilor ce intervin în timpul determinării izoramnetolului în produsele vegetale* 145

Lia Sommer, Doina Albulescu, S. Forstner — *Studiu referitor la identificarea unor impurităţi din Herba equiseti minoris.* Nota a II-a. *„Indicele stomatic", metodă biometrică de identificare a unor impurităţi* 153

Tehnică. Raţionalizarea muncii

S. Pop, N. Ariton, St. Ladany, Maria Pîrvu — *O metodă simplă de obţinere a γ-globulinelor umane* 161

N. Teodorescu, Rodica Cîrcoană, Veronica Văzoiu — *Contribuţii la studiul analitic al sulfamidelor. Dozarea în mediu neapos a N-(4-metil-benzen-sulfonil)-N'-ciclohexilureea (Cicloral, K 386, Diaboral)* 167

Istoria farmaciei

E. Gheorghiu, A. Rosenblat, Filofteia Mihai — *Pagini din trecutul medicamentului românesc* 173

Din activitatea Secţiilor de farmacie

Recenzii

Referate

Nr. 4

Lucrări originale. Cercetări experimentale

Pag.

V. Galea, Maria Arieşan, N. Preda, Cornelia Tărmure — *Cercetări toxicologice asupra oxiflavilului* 193
E. Grigorescu — *Contribuţii la studiul analitic al derivaţilor metoxilaţi ai cvercetolului. Nota a III-a — Determinarea izoramnetolului în produsele vegetale* 201
Lia Sommer, Rodica Gălăşanu-Baltazar, S. Forstner — *Studiu privind valorificarea unor specii ale genului Artemisia ca sursă de chamazulenă. Nota a V-a — Dinamica de acumulare a precursorilor azulenici în Artemisia absinthium L.* 207
Lucreţia Istrătescu-Guţi — *Conţinutul în acid ascorbic al unor specii de Iris* . 215
Ştefania Baliu, Silvia Boteanu, Sanda Coroi — *Cercetări privind acţiunea comparativă a antifungicelor Griseofulvină, Nistatin, Amfotericină şi Tricomicină asupra unor tulpini de Candida şi Tricophyton* 219

Tehnică şi raţionalizarea muncii

C. Apreotesei, O. Ştefănescu, Paula Vasiliad — *Dispozitive pentru extracţia hormonilor steroizi* 223
V. Stănescu, Elena Gherghiniu — *Comprimate cu aminofenazon şi sulfatiazol* . 229
Maria Retezeanu, Elena Tarpo, C. Constantinescu — *Date privind întrebuinţarea unor plante în medicina populară din Raionul Fălticeni* 233

Istoria farmaciei

Gh. Brătescu — *Un aspect din viaţa farmaceutică românească de acum 100 de ani* 239

Din activitatea Societăţii de Farmacie

Cronică

Documentare, Tehnică farmaceutică

Recenzii

Nr. 5

Referate generale

Adelina Derevici, R. Ioaniţiu, Sofia Lescinski, Al. Popescu — *Propolisul (cleiul de albine, ceară neagră)* 257

Lucrări originale. Cercetări experimentale

Rodica Oţeleanu — *Date în legătură cu activitatea citostatică pe celula vegetală a unor noi derivaţi ai acidului benzoic* 263
I. Popa, Angela Voicu, Cornelia Teodorescu — *Contribuţii la dozarea volumetrică şi colorimetrică a ionului fluor* 269
Lucreţia Istrătescu-Guţi — *Dinamica acumulării acidului ascorbic în organele vegetative ale speciilor de Iris* 273
E. Savopol, Ştefania Balliu, Silvia Boteanu, Sanda Coroi, Eufrosina Setlacec — *Cercetări comparative asupra cedării şi stabilităţii unor antibiotice în diferite baze de unguente* 277
Petra Ban, I. Andrei, Viorica Florea, Cornelia Bogdan — *Studiul comprimatelor cu acţiune prelungită cu Anapetol* 283

Tehnică şi raţionalizarea muncii

Vasilica Antonescu — *Analiza cinetico-chimică în practica farmaceutică a soluţiilor injectabile* 291
V. Roşeanu, I. Mahlis — *Tehnologia de obţinere a unor peptone pepsice şi pancreatice* 297

Pag.

I. Grecu, E. Curea — *Contribuţii la studiul dozării tioamidei acidului α-etilizonicotinic* 303

Referate

Recenzii

Din activitatea Societăţii de Farmacie

Cărţi noi intrate la C.D.M.

Nr. 6

Referate generale

Florica Ionescu-Stoian — *Mecanismul fibrinolitic şi terapia trombolitică* . . . 321

Lucrări originale. Cercetări experimentale

Prof. Gh. Ciogolea, Gh. Morait, Laurenţia Petroniu, V. Turculeţ, M. Tudor, Aurelia Cristea-Cicotti — *Contribuţii la studiul analitic al unor derivaţi de fenotiazină* 333

N. Ioanid, Gh. Borş — *Contribuţii la studiul separării ptomainelor de stricnină şi atropină pe cale cromatografică* 343

I. Ciulei, Margareta Pavel, A. Grinţescu, Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — *Contribuţii la studiul speciei Vinca rosea L., cultivată în Republica Socialistă România* 351

C. Ichim, Elena Surdeanu, C. Tudose — *Suspensia cu tetraciclină în terapia infantilă* 355

I. Grecu, Elena Curea, Maria Neamţu — *Aplicaţii analitice ale iodurii de piperazin-cadmiu* 361

I. Füzi, G. Rácz, I. Papp, L. Domokos — *Contribuţii la cunoaşterea acţiunii antibiotice a extractelor obţinute din diferite specii de Lysimachia* . . 367

Tehnică şi raţionalizarea muncii

Elena Surdeanu, S. Freund — *Simplificarea calculelor necesare izotonizării soluţiilor injectabile prin folosirea nomogramelor* 371

E. Savopol, Ştefania Balliu, Silvia Boteanu, E. Setlacec — *Stabilitatea în timp a unguentelor cu nistatin* 379

Recenzii

Nr. 7

Referate generale

V. Torjescu — *Consideraţii privind doza şi acţiunea toxică* 385

Lucrări originale. Cercetări experimentale

P. Ionescu-Stoian, Petra Ban, I. Andrei, I. Bădescu, Dorina Dincă, Florica Mihăilescu — *Contribuţii la extragerea produselor vegetale prin vibroextracţie* . 395

Gh. Borş, N. Ioanid — *Studiu privind otrăvirile cu frunze de Conium maculatum L.* 401

E. Savopol, Ştefania Baliu, I. Marinescu, Silvia Boteanu — *Contribuţii la prepararea colirului cu clorhidrat de clortetraciclină* 405

O. Bugnariu, V. Filipaş, A. Popovici — *Tonicitatea şi pH-ul colirelor din F.R. VIII* 409

Tehnică şi raţionalizarea muncii

I. Steinmetz, R. Pântea, I. Szöke, V. Zakarias — *Aeromicroflora unei secţii aseptice pentru prepararea soluţiilor injectabile* 419

Pag.

Ştefania Baliu, Silvia Boteanu — *Cercetări asupra metodei de dozare a nebacetinei* 425
Gh. Dăianu, O. Gligor, I. Cristea, A. Nicula — *Perfuzia cu cloramfenicol* . . 431

Istoria farmaciei

E. Gheorghiu — *Măsuri cu caracter organizatoric luate de dr. C. Davilla în sectorul farmaceutic* 435

Recenzii

Cronică

Referate

Nr. 8

V. Pilea — *Orientarea activităţii de cercetare în domeniul condiţionării medicamentelor* 449

Lucrări originale. Cercetări experimentale

Al. Mavrodin, D. Oţeleanu, Aurora Morait, Elena Lehene, Ioana Şaramet — *Noi difenilsulfonuretani cu eventuală activitate citostitică (V). Derivaţi ai unor alcooli alchilici* 455
V. Ciocănelea, I. Ban, Gh. Suciu, L. Munteanu, Laurenţia Pastor, Letiţia Marcu — *Supozitoare cu calmopirină* 461
D. Monciu, Maria Mirescu, Teodorina Popescu — *Dozarea etionamidei în mediu neapos, cu aplicaţii la preparate farmaceutice* 467
Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — *Contribuţii la studiul izolării izopimpinelinei din fructele indigene de Ammi majus L.* 473

Tehnică şi raţionalizarea muncii

E. Savopol — *Solubilizarea (II)* 479
V. Ciocănelea, Otilia Bugnariu, Viorica Filipaş, Aurelia Rub-Saidac, Adriana Popovici, I. Tomoioagă, I. Marton, Iuliana Ţîrlea, O. Pop — *Forme medicamentoase cu săruri de calciu şi fosfor destinate terapeuticii infantile perorale. IV. Granulate expandate cu săruri de calciu şi fosfor* 489
I. Cruceanu, E. Savopol, Despina Şerbănescu — *Experimentări privind folosirea în receptură a unui nou spasmolitic ca înlocuitor al papaverinei* . . . 493

Recenzii 497

Referate 499

Nr. 9

Referate generale

A. Ionică — *Ciuperci cu acţiune psihotropă* 513

Lucrări originale. Cercetări experimentale

I. Grecu, Maria Neamţu, Silvia Barbu — *Studiu spectrofotometric asupra complexului de Fe (III) cu saliciltiosemicarbazonă* 521
V. Zota, Ana Berechet, Jana Soare, Viorica Isbăşoiu, Elena Grigorescu, Eugenia Constantinesçu — *Cercetări în seria chinazolonelor (III). Sinteza 2-(γ-triclor-β-hidroxipropil)-3-N-halogenoaril-chinazolonelor* 529
Matilda Rosetti, I. Feraru — *Influenţa ionilor de* Ni^{++} *asupra activităţii pirofosfatazei şi a glutamic-oxalacetic-transaminazei hepatice* 535
Maria Retezeanu — *Studiul acţiunii unor noi compuşi din clasa uretanilor asupra celulei vegetale* 541
Marcela Gheorghiu, O. Contz, Elena Tarpo — *Contribuţii cu privire la studiul dozării xantotoxinei şi imperatorinei din produsul Meladinine* 549

Lucrări în rezumat

Pag.

T. Trandafilov, D. Mihailova, E. Mincov — *Substanţele tensioactive şi influenţa lor asupra proceselor de dizolvare şi extracţie* 557

T. Trandafilov, L. Tomasini — *Proprietăţile fizico-chimice ale unor bentonite bulgare şi comportarea reologică a gelurilor respective* 559

Recenzii 561

Referate 565

Nr. 10

Referate generale

C. Iliescu, I. Mateescu — *Prepararea apei distilate şi sterilizarea cu ajutorul răşinilor schimbătoare de ioni* 577

G. Rácz, J. Spielmann, Carolina Lázár-Szini — *Plante utilizate în medicina populară românească în tratamentul helmintiazelor* 589

Lucrări originale. Cercetări experimentale

V. Ciocănelea, Aurelia Rub-Saidac, Otilia Bugnariu, Adriana Popovici, Viorica Filipaş, I. Căpuşan, Cornelia Popovici-Sleam, Antonina Stern, A. Teodor — *Studii în vederea elaborării unor noi unguente de protecţie hidrofobe* . 595

Tehnică şi raţionalizarea muncii

H. Beral, Maria Prodescu — *Contribuţii la studiul determinării cantitative a produsului Lasix din comprimate* 603

Ecaterina Popa-Burcă, Rodica Păiuşan, V. Pilea, Ludmila Dorin, Natalia Zaharia — *Influenţa formei şi mărimii cristalelor unor hormoni, asupra stabilităţii suspensiilor apoase parenterale (I)* 607

Maria Mirescu, D. Monciu, Teodorina Popescu — *Contribuţii la dozarea PAS sodic în mediu neapos* 611

Organizare farmaceutică

C. Ivan, Gr. Pîrvulescu — *Contribuţii la cunoaşterea legislaţiei privind organizarea şi funcţionarea reţelei farmaceutice din ţara noastră* 615

Din activitatea U.S.S.M. 619

Cronică 620

Referate 622

Cărţi noi intrate în biblioteca C.D.M.

Nr. 11

Referate generale

T. Stan — *Consideraţii asupra chimiei analitice a berilului* 641

Lucrări originale. Cercetări experimentale

Gh. Borş, I. Popa, Angela Voicu, T. Stan, L. Armăşescu, N. Ioanid — *Studiul comparativ al identificării stricninei pe cale chimică şi electroforetică în toxicologia medico-judiciară* 651

V. Zotta, Aurora Morait, Al. Mavrodin — *Cercetări în seria sulfonelor. Sinteza unor fenilsulfonil-4-aril-(alchenil)-tiosemicarbazide* 657

I. Ciulei, Gh. Mateescu, Gh. Herman — *Studiul chimic al saponinei şi sapogeninei din fructele de Gheditschia Australis Hensl.* 665

E. Constantinescu, Doina Albulescu, Viorica Istudor — *Identificarea şi dozarea arbutozidei din planta Lathyrus clymenurm L. var articulatus* 667

I. Füzi, G. Rácz, Iuliana Bath, M. Péter — *Acţiunea antibiotică a extractelor obţinute din diferite specii de Lysimochia asupra unor tulpini de micobacterii* 671

Tehnică şi raţionalizarea muncii

Pag

F. Gagiu — *Cercetări asupra unor noi compuşi potenţial-citostatici. Iodacetil-derivaţi ai 2-amino-5-alchil-1,3,4-tiadiazolului* 675

Ruja Gherghinoff, V. Pilev, Mioara Ionescu, Rodica Păiuşan — *Soluţii apoase injectabile ale unor vitamine liposolubile* 681

Maria Retezeanu, Elena Tarpo — *Date asupra florei medicinale spontane din raionul Tîrgu Ocna* 685

Istoria farmaciei

M. Cotrău, Gheorghiţa Ilie — *Medicamente folosite în epoca 1761—1800 la Iaşi* 691

Recenzii

Referate 695

Nr. 12

Referate generale

V. Torjescu — *Valoarea testelor enzimatice în controlul farmacotoxicologic al medicamentelor* 705

Lucrări originale. Cercetări experimentale

C. Popescu, Cl. Brăileanu, Cornelia Fica, Ar. Popescu — *Contribuţii la studiul preparării unguentelor lavabile, fotoprotectoare* 711

I. Grecu, Elena Curea — *Combinaţii complexe ale dihidrazinoftalazinei (IV). Aplicaţii analitice ale sulfaţilor 1,4-dihidrazinoftalazin metalici* 719

I Popa, Angela Voicu, N. Ioanid — *Unele observaţii în legătură cu cercetarea fenolului în toxicologie* 723

Lucreţia Istrătescu-Guţi, N. Popovici, Ana-Maria Zlatovici, C. Popescu — *Preparate pe bază de mucilagii şi geluri cu acţiune pe mucoase. Nota I. Folosirea mucilagiilor ca vehicul pentru dispersarea substanţelor hidrosolubile* . . 729

I. Simiti, H. Demian — *Contribuţii la studiul unor heterocicli. VII. Derivaţi tiazolici 2,4-disubstituiţi, cu eventuală acţiune biologică* 735

Tehnică şi raţionalizarea muncii

N. Teodorescu, Elena Bebeşel — *Contribuţii la studiul analitic al hidrazidei acidului izonicotinic: o nouă metodă pentru dozarea sa absorbţiometrică* . 743

Din activitatea U.S.S.M., Secţiile de farmacie 751

Cronică 753

Recenzii 754

Referate 756

Sumarul revistei Farmacia pe anul 1966

SOMMAIRE

Revue générale Page

V. Torjesco — *La valeur des tests enzymatiques dans le contrôle pharmaco-toxicologique des médicaments* 705

Travaux originaux. Recherches expérimentales

C. Popesco, Cl. Brăileanu, Cornelia Fica, Ar. Popesco — *Contribution à l'étude de la préparation des onguents lavables photo-protecteurs* 711

I. Grecou, Elena Courea — *Combinaisons complexes de la dihydrazinophtalazine (IV). Applications analytiques des sulfates 1,4-dihydrazino-phtalazine-métalliques* 719

I. Popa, Angela Voicou, N. Ioanid — *Quelques observations concernant l'étude du phénol en toxicologie* 723

Lucreţia Istrătescu-Guţi, N. Popovici, Ana-Maria Zlatovici, C. Popesco — *Préparation à base de mucilages et de gels avec action sur les muqueuses. Note I. Utilisation des mucilages comme véhicule pour la dispersion des substances hydro-solubles* 729

I. Simiti, H. Demian — *Contribution à l'étude de certains hétérocycles. VII. Dérivés thiazoliques 2,4-disubstitués, avec une éventuelle action biologique* . 735

Technique et rationalisation du travail

N. Teodoresco, Elena Bebeşel — *Contribution à l'étude analytique de l'hydrazide de l'acide isonicotinique : une nouvelle méthode pour son dosage absorptiométrique* 743

De l'activité de l'Union des Sociétés de Sciences Médicales Section de pharmacie 751

Chronique 753

Analyses 754

Comptes rendus 756

Sommaire de la revue „Farmacia" pour l'année 1966

INHALT

Allgemeinreferate Pag.

V. Torjescu — *Der Wert der Enzymtests für die pharmakotoxikologische Arzneimittelprüfung* 705

Originalbeiträge. Experimentaluntersuchungen

C. Popescu, Cl. Brăileanu, Cornelia Fica, Ar. Popescu — *Zur Zubereitung der abwaschbaren Lichtschutzsalben* 711

I. Grecu, Elena Curea — *Komplexe Dihydrazinphtalazinverbindungen (IV). Analytische Verwendungsmöglichkeiten der metallischen 1,4-Dihydrazinphtalazinsulfate* 719

I. Popa, Angela Voicu, N. Ioanid — *Einige Bemerkungen zur Phenoluntersuchung in der Toxikologie* , ... , , , 723

Lucreţia Istrătescu-Guţi, N. Popovici, Ana-Maria Zlatovici, C. Popescu — *Präparate auf der Grundlage von Mucilagines und Geles mit Schleimhautwirkung. I. Mitteilung. Verwendung der Mucilagines als Trägerstoff für die Dispersion der wasserlöslichen Stoffe* 729

I. Simiti, H. Demian — *Zur Untersuchung einiger Heterozyklen. VII. 2,4-bisubstituierte Thiazoderivate mit eventueller biologischer Wirkung* 735

Arbeitstechnik und -rationalisierung

N. Teodorescu, Elena Bebeşel — *Zur analytischen Untersuchung von Isonikotinsäurehydrazid: ein neues Verfahren für seine absorptiometrische mengenmässige Bestimmung* 743

Aus der Tätigkeit des Verbandes der Gesellschaften für Medizinische Wissenschaften, Pharmazeutische Sektionen 751

Chronik 753

Rezensionen 754

Referate 756

Inhaltsangabe der Zeitschrift „Farmacia" für das Jahr 1966

CONTENTS

General reports Pag.

V. Torjescu — *Value of enzymatic testing in the pharmacological and toxicological control of drugs* 705

Original contributions. Experimental research

C. Popescu, Cl. Brăileanu, Cornelia Fica, Ar. Popescu — *Contributions to the study of washable, photo-protective onguents* 711

I. Grecu, Elena Curea — *Complex combinations of dihydrazinophtalazine (IV) Analytical application of metallic sulphates of 1,4-hihydrazinophtalazine* 719

I. Popa, Angela Voicu, N. Ioanid — *Some observations in connection with phenol studies in toxicology* 723

Lucreţia Istrătescu-Guţi, N. Popovici, Ana-Maria Zlatovici, C. Popescu — *Preparations based upon mucilaginous and gel substances acting on the mucosae. (I). The use of mucilaginous substances as a means for the dispersal of hydrosoluble substances* 729

I. Simiti, H. Demian — *Contributions to the study of heterocyclic compounds. VII. 2,4-di-substituted thiazol derivatives with possible biological action* . 735

Technique and work rationalization

N. Teodorescu, Elena Bebeşel — *Contributions to the analytical study of iso-nicotinic acid hydrazide: a new method for its absorbtiometric dosage* . . . 743

From the activity of the pharmaceutical sections of the Union of Societies for Medical Sciences 751

Chronicle 753

Reviews 754

Reports 756

Summaries of „Farmacia" for 1966

СОДЕРЖАНИЕ

Общие рефераты Стр.

В. Торжеску. — *Ценность энзиматических тестов при фармакотоксикологическом контроле медикаментов* 705

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

К. Попеску, К. Брэиляну, Корнелия Фика, А. Попеску, — *К вопросу методов приготовления защищающих от света и смываемых аптечных мазей* . . 711

И. Греку, Елена Куря. — *Комплексные соединения дигидразинофталазина. Сообщение IV. Аналитическое исследование металлических 1,4—дигидразинофталазиновых сульфатов* 719

И. Попа, Анджела Войку, Н. Иоанид.— *Некоторые наблюдения в связи с результатами исследования фенола в токсикологии* 723

Лукреция Истрэтеску-Гуци, Н. Попович, Анна-Мария Златович, К. Попеску. —*Обладающие действием на слизистые оболочки препараты, с основаниями, состоящими из слизистых веществ и гелей. Сообщение I. — Использование слизистых веществ для приготовления смесей, подлежащих диспергированию и состоящих из водорастворимых препаратов* 729

И. Симити, Г. Демиан. — *К вопросу некоторых гетероциклических препаратов. Сообщение VII. Тиазоловые 2,4 — дважды замещенные производные, обладающие возможным биологическим действием* 735

Техника и рационализация труда

Н. Теодореску, Елена Бабешел. — *Аналитическое исследование гидразида изоникотиновой кислоты: новый метод абсорбциометрического количественного определения* 743

Из деятельности фармацевтических секций Обьединения обществ медицинских наук 751

Хроника 753

Рецензии 754

Рефераты 756

Содержание журнала „Фармачия“ за 1966 год

1967 APR. 1

FARMACIA Nr. 12/1966

SUMAR

Referate generale — Pag.

V. Torjescu — *Valoarea testelor enzimatice în controlul farmacotoxicologic al medicamentelor* 705

Lucrări originale. Cercetări experimentale

C. Popescu, Cl. Brăileanu, Cornelia Fica, Ar. Popescu — *Contribuţii la studiul preparării unguentelor lavabile, fotoprotectoare* 711

I. Grecu, Elena Curea — *Combinaţii complexe ale dihidrazinoftalazinei (IV). Aplicaţii analitice ale sulfaţilor 1, 4-dihidrazinoftalazin metalici* 719

I. Popa, Angela Voicu, N. Ioanid — *Unele observaţii în legătură cu cercetarea fenolului în toxicologie* 723

Lucreţia Istrătescu-Guţi, N. Popovici, Ana-Maria Zlatovici, C. Popescu — *Preparate pe bază de mucilagii şi geluri cu acţiune pe mucoase. Nota I. Folosirea mucilagiilor ca vehicul pentru dispersarea substanţelor hidrosolubile* 729

I. Simiti, H. Demian — *Contribuţii la studiul unor heterocicli. VII. Derivaţi tiazolici 2, 4-disubstituiţi, cu eventuală acţiune biologică* 735

Tehnică şi raţionalizarea muncii

N. Teodorescu, Elena Bebeşel — *Contribuţii la studiul analitic al hidrazidei acidului izonicotinic: o nouă metodă pentru dozarea sa absorbţiometrică* . . 743

Din activitatea U.S.S.M., Secţiile de farmacie 751

Cronică 753

Recenzii 754

Referate 756

Sumarele revistei „Farmacia" pe anul 1966

Taxele poştale plătite în numerar conform aprobării D G P.Tc., nr. 560/16239/1966

I. P. I. — c. .0/7

41.500

Lei 6